ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME VI *N° 3* *SEPTEMBRE 1933*

MÉMOIRES ORIGINAUX

RÉTICULOSE EXPÉRIMENTALE PAR LES RAYONS X. ARGUMENTS INDIRECTS EN FAVEUR DU TRIALISME LEUCOCYTAIRE

par

E.-C. CRACIUN, Al. PAPAZOL et Al. URSU

(Institut « Docteur Jean Cantacuzène »)

Parmi les questions qui divisent les hématologistes, il en est une de toute première importance, à savoir comment homologuer entre elles les différentes cellules du sang circulant avec celles qui se trouvent dans les tissus hématopoïétiques. Il s'agit en somme d'une question de pure technique. En effet, tandis que les colorations de type Romanowsky donnent des résultats extrêmement nets sur frottis, il n'en est malheureusement pas de même pour les sections. Sur frottis et avec une bonne coloration, les différences entre les noyaux des monocytes et lymphocytes normaux sautent aux yeux, tandis que, sur coupes, ces différences sont impossibles à mettre en évidence, d'après la plupart des hématologistes modernes, à l'exception de Maximow.

Aussi longtemps qu'il nous sera possible d'obtenir des colora-

tions nucléaires aussi bonnes sur coupes que sur frottis, le débat ne saurait être clos à cet égard. La question revêt une importance d'autant plus grande qu'elles intéresse en même temps nos théories sur l'inflammation et sur les réactions réticulo-endothéliales (R. E.), avec toutes les conséquences pathogéniques qui en découlent, et pour la clinique et pour la thérapeutique. En d'autres mots, à défaut de bonnes colorations, nous manquons d'arguments directs pour éclaircir le débat; il est d'autant plus intéressant de recourir à des arguments indirects, comme il a été essayé dans la présente note.

Dans le tissu lymphatique, les réactions des cellules de la série lymphatique sont-elles entièrement différentes de celles de la série R. E. ? Y a-t-il des transitions entre les deux ? Quel en est le dernier terme ?

Nous avons donc entrepris d'étudier les réactions histologiques et hématologiques provoquées par les rayons X chez le cobaye, le lapin, le rat et la souris; notre étude a porté sur la rate, les ganglions lymphatiques, le foie, la moelle osseuse, les poumons, la surrénale, le rein, et une attention particulière fut accordée au tissu conjonctif lâche ou lamelleux interstitiel ou péri-vasculaire. Nous estimons qu'une étude isolée du sang, ou du tissu réticulo-endothélial ou du tissu conjonctif proprement dit, ne saurait avoir qu'une portée biologique extrêmement limitée. C'est le tissu hémato-conjonctif en entier qu'il faut prendre comme témoin et non pas l'un ou l'autre de ses secteurs. D'autant plus que la plupart du temps, sinon toujours, il s'agit, non pas de réactions pures et simples du sang, ou des éléments conjonctifs fixes, ou des cellules R. E., mais bien de réactions mixtes, à la vérité souvent très inégales comme proportion, mais néanmoins de réactions associées.

Le but de ces expériences a été de voir si les réactions R. E., en tant que stroma, sont différentes et dissociables de celles que peuvent manifester les cellules conjonctives d'une part, et d'autre part les leucocytes, ces derniers sous leur double aspect, soit comme parenchyme, dans les organes hématopoïétiques, soit comme cellules libres du sang. Nos expériences n'étant pas encore terminées, nous allons relater seulement quelques observations sur le tissu lymphatique irradié par les rayons X, comme réaction récente.

Les recherches, aujourd'hui classiques, de Claude Regaud et de ses collaborateurs, suivis de Pappenheim et Fukushi, ayant démontré la labilité particulière des lymphocytes, d'autres

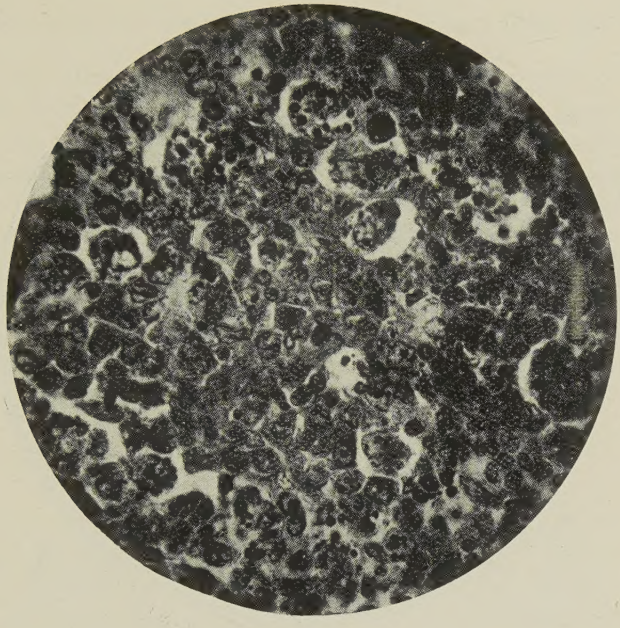


FIG. 1.

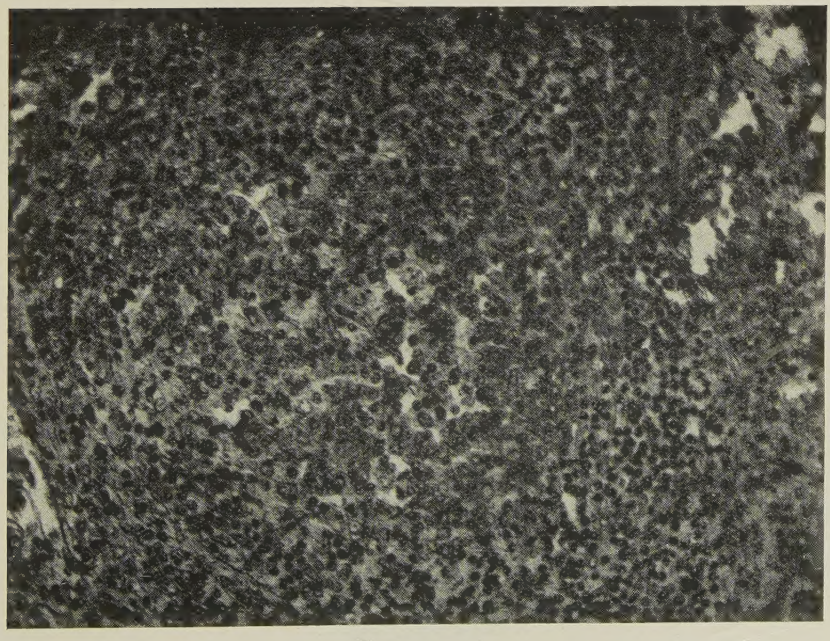


FIG. 2.

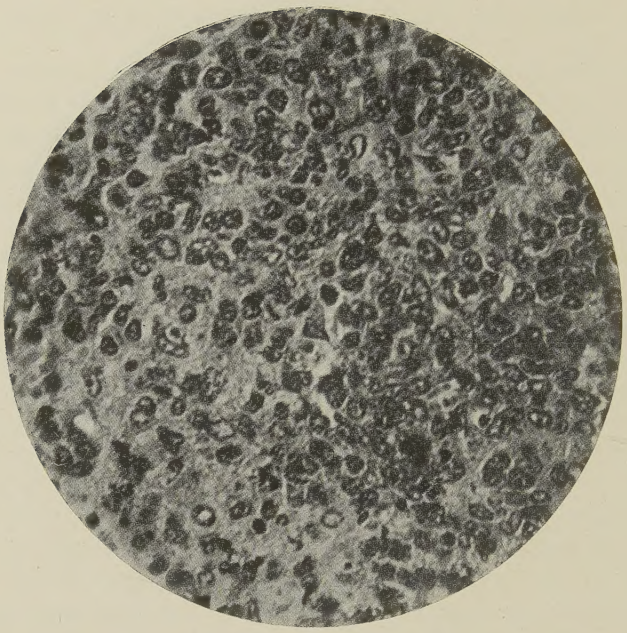


FIG. 3.

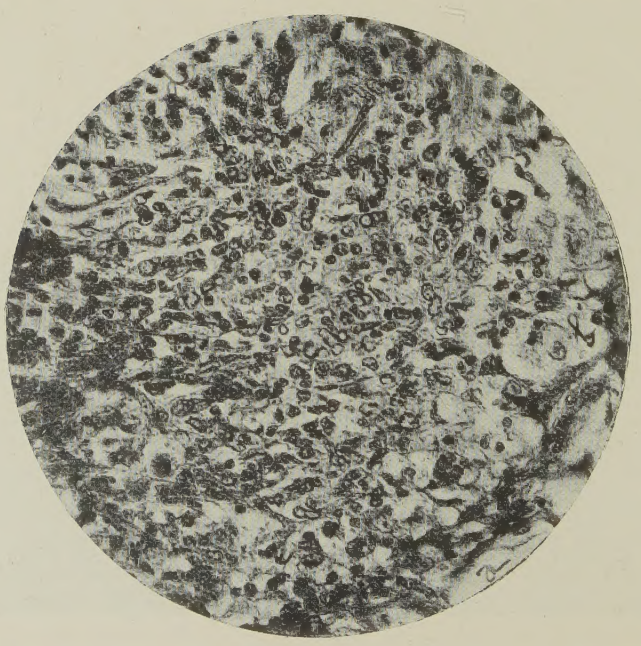


FIG. 4.

auteurs ont essayé de préciser quelle est la réaction du stroma R. E. au niveau des différents segments du tissu lymphatique.

Dans cet ordre d'idées, en dehors des études sur les lésions infectieuses (Cornil, Babes, Groll et Krampf), allergiques (Cantacuzène, Lang, Matko), toxiques (Wätjen), il faut mentionner tout spécialement les recherches sur la régénération possible du tissu lymphatique (C. Bayer, Ribbert, Zender, Vecchi, Jaffé et Richter, Marie Férester).

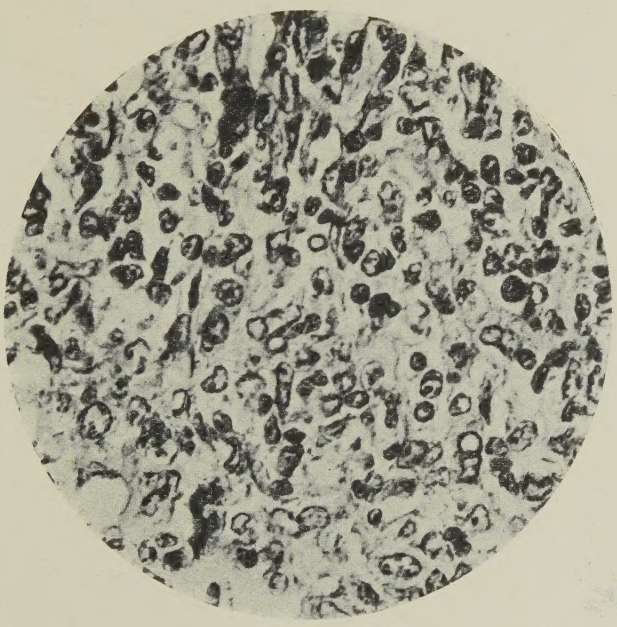


Fig. 5.

Des observations spéciales furent faites par Heinecke, Selling, Ziegler et Kraus, Soper, Dustin, Dustin et Piton, Zacher, Akaiwa et Takeshima, Hamazaki, v. Albertini, relatives à l'action des rayons X sur le tissu lymphatique ou sur les cellules R. E.

En nous rapportant aux microphotographies ci-jointes, il est évident que la réaction cellulaire est très précoce. Six heures après l'irradiation (fig. 1), les centres clairs contiennent de nombreux fragments pycnotiques libres ou enclavés dans les gros macrophages ; ne persistent que de grands éléments parfois

libres, souvent reliés en syncytium, tandis que, plus loin, les nappes lymphocytaires sont, elles aussi, parsemées de boules pycnotiques et de macrophages. Mais ces lésions y sont plutôt éparpillées.

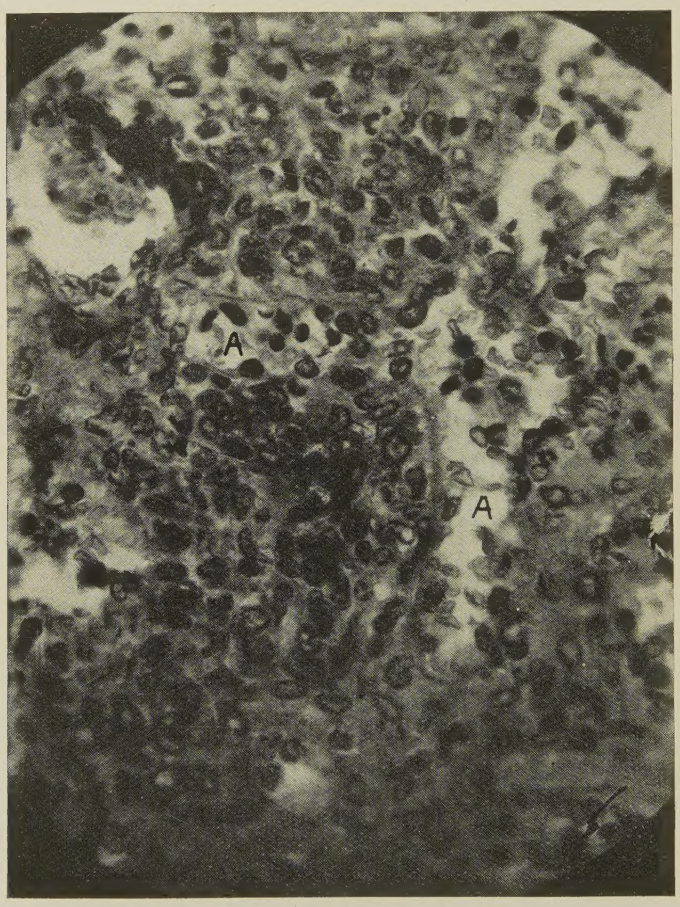


Fig. 6.

Avec une seule irradiation d'intensité moyenne, et cinq jours plus tard (fig. 2), les macrophages ont presque tous disparu. Mais le centre clair est agrandi aux dépens des nappes lymphocytaires. A plus fort grossissement (fig. 3), on y trouve, excepté des petits macrophages, des cellules arrondies ou effilées, de

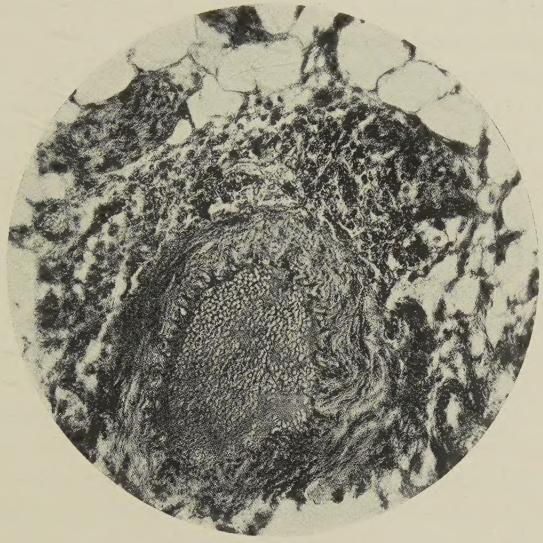


FIG. 7.

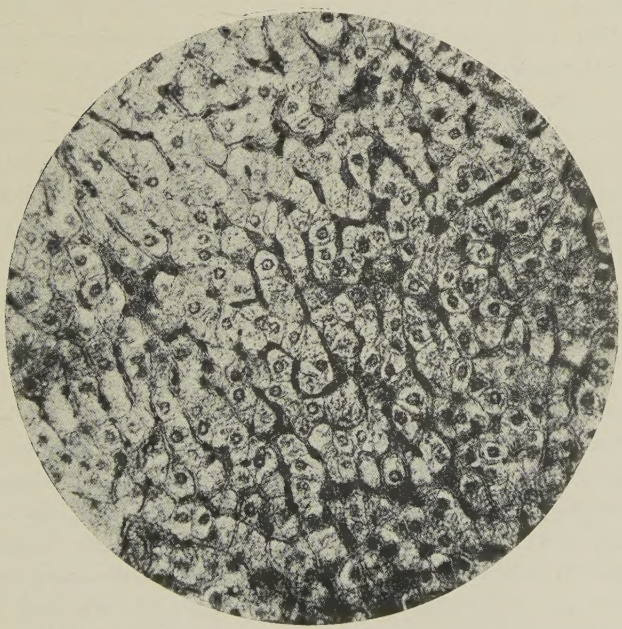


FIG. 8.

taille sensiblement égale, peu d'éléments libres et encore moins de lymphocytes; la plupart des noyaux appartiennent à des complexes réticulaires ou symplasmatiques.

Après un mois, chez un cobaye ayant reçu quatre applications à un jour d'intervalle (fig. 4), ce sont des cellules assez variables; près du sinus périphérique *(a)*, on trouve de très gros éléments reliés en réticule lâche; leurs noyaux sont pâles, centrés par un nucléole apparent, unique *(b, E)*; leur cytoplasme spongieux, étalé, abondant et gardant des relations étroites avec les cellules bordantes du sinus avoisinant; ce sont là des cellules sinusales hyperplasiées. La périphérie du follicule *(c)* est assez pauvre en gros lymphocytes et surtout en petits lymphocytes; par contre, des fibrocytes y sont apparus et montrent des relations typiques avec des fibres prenant la fuchsine acide du Van Gieson. De même, dans les centres clairs du même cas, on trouve des cellules réticulaires, des fibrocytes, de très rares lymphocytes de petite taille, des histiocytes (pré-lymphocytes de Sabrazès et Prade, leucoblastes de M^lle^ Férester ?).

Ces préparations ont été choisies à titre d'exemple, parmi beaucoup d'autres dont l'étude suivra. Disons, d'ores et déjà, que la réaction R. E. y prédomine de beaucoup et qu'il en résulte d'abord des macrophages, ensuite une hyperplasie syncytiale des cellules réticulaires des centres clairs, et plus tard, des éléments de même type situés dans le tissu lymphatique fondamental, et vers la fin seulement, des cellules R. E. de la canalisation lymphatique; ces dernières montrent d'ailleurs des caractères tout à fait particuliers (fig. 4, *b, e*). Au contraire, la série lymphocytaire ne montre qu'une nécrose au début, et, lorsque les doses n'ont pas été ni trop fortes, ni trop fréquentes, il s'ensuit une régénération sur laquelle nous n'insisterons pas maintenant.

Il est très intéressant de voir que les cellules réticulaires, ainsi que les cellules R. E. sinusales, se comportent comme des éléments hautement spécialisés ne donnant naissance qu'à des éléments de même famille : *(A)*, soit des *(a)* histiocytes et des *(b)* macrophages; *(B)*, soit des *(c)* cellules réticulaires, réunies de manière symplasmatique ou lâchement par des prolongements plus ou moins effilés; et, finalement *(d)*, des fibrocytes typiques; dans ce dernier cas, les fibres de réticuline se sont transformées en collagène, ces deux types de fibres pouvant rester en continuité, comme Orsós l'avait déjà constaté pour le tissu lymphatique humain normal ou pathologique.

Les rayons X sont capables d'exciter la prolifération des cel-

lules réticulaires ou R. E. sinusales du tissu lymphatique. Qu'il ne s'agit pas là d'une simple prolifération *ex vacuo*, mais bien d'une action primitive, quasi spécifique, deux ordres de faits paraissent le démontrer.

Tout d'abord, des faits négatifs : la série granulocytaire (myéloïde) est inerte, et la série lymphocytaire fait une nécrose rapide avec régénération d'autant plus tardive que l'irradiation a été plus forte. Ensuite, les faits positifs : il y a bien une réaction leucocytaire dans le sang périphérique, mais il s'agit là d'éléments monocytoïdes, histiocytaires. Il est vrai que Naegeli affirme que la présence, dans le sang, des éléments de souche R. E. est une grande exception, et que, pour sa part, il n'y a jamais trouvé des histiocytes. Mais si Naegeli admet que le virus du typhus exanthématique est bien capable de provoquer une desquamation endothéliale (capillaire ?) pouvant modifier la figure sanguine, et si d'autres auteurs admettent des faits analogues pour la typhoïde (Mallory), l'endocardite récurrente, il est loisible d'admettre que cette même desquamation ne saurait être, *a priori*, niée pour les cellules réticulaires du tissu lymphatique. D'ailleurs, ces derniers éléments sont capables, comme nous l'avons vu, de se transformer non seulement en macrophages, mais également en histiocytes, donc en éléments libres.

Mais l'argument le plus ferme en faveur d'une excitation hyperplasique proprement dite réside, à notre avis, dans la réaction de système provoquée dans les conditions expérimentales sus-indiquées, par les rayons X.

En effet, dans certaines préparations favorables de la rate (fig. 6), où les sinus sont faciles à distinguer *(A)*, avec leur paroi endothéliale et leur vitrée, on trouve peu ou pas d'hyperplasie de leurs cellules bordantes, tandis que, à leur voisinage immédiat, les cellules des cordons de Billroth sont en hyperplasie manifeste. Il en résulte des cellules de tous points analogues à celles des centres clairs des ganglions lymphatiques (fig. 3, 5), ou des follicules spléniques. Souvent on trouve, dans le tissu conjonctif lâche, des vaisseaux dont les éléments péri-adventitiels ont largement réagi, formant tout autour une gaine plus ou moins continue d'éléments réticulaires et histiocytaires. Puisque, dans ce cas, il n'y avait en cause aucune nécrose cellulaire, mais une hyperplasie cellulaire pure et simple, cette dernière ne saurait être due qu'à une excitation spécifique (fig. 7).

Il est significatif de voir que les cellules endothéliales se comportent différemment. Dans des coupes provenant du même ani-

mal que celui ayant montré une réaction tardive des R. E. sinusaux (fig. 4), il y avait, dans le foie (fig. 8), une hyperplasie notable des cellules de Kupffer. Leur corps cellulaire était hypertrophié, leurs noyaux plus abondants et plus rapprochés, leur chromophilie nettement augmentée. En même temps, les fibres grillagées étaient plus nombreuses ou plus épaisses que dans les préparations de contrôle.

Nous ne croyons pas que cette réaction R. E. soit spécifique, puisque, à certains détails près, elle a été souvent indiquée et même décrite comme ayant apparu dans des circonstances très variées. Par exemple, la production de précipitine va de pair dans les ganglions lymphatiques avec une hyperplasie de grandes cellules qui ne sont pas les lymphocytes, d'après Cantacuzène ; c'est un document très important pour la réaction réticulo-endothéliale aux phénomènes de l'immunité.

Réaction lymphocytaire dégénérative précoce avec régénération tardive possible; réaction réticulaire hyperplasique précoce avec histiocythémie (*recte* : éléments monocytoïdes) dans le sang périphérique, évoluant soit vers l'histiocytose, soit vers la fibrose, et enfin, réaction réticulo-endothéliale tardive, peu intense : voilà les faits essentiels, schématisés, pour les rendre plus faciles à saisir. Pour le même but, nous avons jugé inutile de surcharger ce court résumé de nos expériences de tous les détails concernant les autres tissus examinés, le tout devant être relaté avec plus de détails par la suite, ainsi que la littérature attenante.

Remarquons seulement que, dans certaines hyperplasies bénignes ou malignes plus ou moins systématisées, avec ou sans retentissement hématique, on a également pu constater des faits analogues. Les réticuloses et les endothélioses hyperplasiques simples sont histologiquement différentes; il en est de même pour les néoplasies réticulaires ou réticulo-endothéliales (Craciun et Ursu).

Pour conclure, ces présentes recherches paraissent indiquer que les cellules réticulaires peuvent réagir différemment par rapport aux cellules de la série lymphatique ou granulocytaire. Les cellules réticulaires et leurs dérivées possèdent donc une physionomie biologique à part vis-à-vis des autres types cellulaires cohabitant les organes hématopoïétiques.

Ceci paraît plaider, à notre avis, en faveur du trialisme leucocytaire chez l'adulte, même si, chez l'embryon, tous les éléments figurés du sang dérivent d'une même cellule souche.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERTINI : *Ziegl. Beitr.*, 1932, 89, 183.
BAYER (C.) : *Zs. Heilk.*, 1885, 6.
CANTACUZÈNE (J.) : *Ann. Pasteur.*
CORNIL (M.-V.) : *Journ. Anat. Physiol. norm. et path.*, 1878
FERESTER (MARIE) : *Arch. Anat. micr.*, 1932, 28, 399.
FIRKET (J.) : *C. R. Biol.*, 1928, 97, 1820.
GROLL et KRAMPF : *Cbl. path. Anat.*, 1920, 31.
HAMAZAKI : *Cbl. path. Anat.*, 1932, 54, 323.
HEINECKE : *Dtsch. f. Chir.*, 1905, 78, 196.
JAFFÉ et RICHTER : *Journ. exper. med.*, 1928, 47, 977.
JOLLY et LIEURE : *C. R. Biol.*, 1931, 106.
LIEURE et BONCIU (M^me^) : *C. R. Biol.*, 1931, 106, 644.
MATKO : *Zs. exp. Path. Ther.*, 1918, 19, 437.
PAPPENHEIM et FUKUSHI : *Folia haemt.*, 1913, 17.
SABRAZES : *Journ. méd. fr.*, 1928, 241.
SABRAZES et PRADE : *Arch. électro-méd.*, Bordeaux, 1926, 34, 465, 490.
SELLING : *Ziegl. Beitr.*, 1911, 51, 576.
SOFER : *Zs. exp. Path. Ther.*, 1914, 16, 467.
STERNBERG (C.) : in *Henke-Lubarsch.*, 1926, I, 1-249.
VECCHI : *Giorn. R. Acad. Torino*, 1910, 73, 317.
WÄTZEN : *Cbl. path. Anat.*, 1922-23, 33, 13.
ZACHERL : *W. kl. W.*, 1928, 47.

ACTION DE QUELQUES MÉTAUX SUR LA RÉACTION DE HECHT MODIFIÉE

par

Adeline SIEGLER et Eugénie SORU

I

La tendance presque générale des dernières recherches sur la réaction de fixation du complément est de l'expliquer comme un phénomène d'ordre purement physico-chimique (Bordet [1], etc.). Des arguments importants en faveur de cette théorie sont constitués par toutes les recherches sur les fixations non spécifiques ou « pseudo-réactions » d'après la dénomination de Sachs [2]. Des sérums négatifs, au point de vue de la fixation du complément, peuvent devenir positifs sous l'influence des différents facteurs. Ces réactions non spécifiques seraient dues à une inactivation du complément, inactivation qui dépendrait elle-même de l'état physico-chimique des protéines du sérum, surtout des globulines. Il résulte donc que toute cause qui modifierait cet état d'équilibre pourrait conduire à une réaction de fixation positive. D'ailleurs, les facteurs capables de modifier le sérum dans ce sens sont extrêmement nombreux [3]. L'agitation du sérum avec différentes suspensions [4] de Kaolin d'agar agar [5]; la simple agitation du sérum à 37° [6]; l'action des rayons ultra-violets [7]; l'action du venin de cobra [8], des extraits d'organes chloroformés [9], des acides gras [10], des acides aminés [11], des alcalis ou des acides [12], des suspensions bactériennes, des suspensions d'inuline [13], des suspensions de paraffine [14]; l'action du CO_2 [15], de la cholestérine et de la caséine [16], de l'urée et de l'acétone [17], du tanin [18], du glycocolle [19], du chloralhydrate, de l'éthylurétane [20], de l'électrodyalise [21], etc., etc. Les sels [22] jouent aussi un rôle très important dans

la réaction de fixation. Les faits qui font l'objet de cet article pourraient être rangés dans le cadre de ces phénomènes. Nos recherches ont porté sur l'influence de certains métaux du groupe du fer, à savoir : le fer, le nickel, le cobalt et le manganèse, dans la réaction de fixation. Il faut mentionner, dès le commencement, que la méthode utilisée par nous a été, dans tous nos essais, celle préconisée par Hecht, modifiée.

Dans un travail antérieur [23], nous avions constaté que ces métaux ont la propriété de modifier un sérum humain normal, de telle manière que, mis en contact avec des antigènes syphilitiques ou microbiens, l'hémolyse ne se fait plus (méthode Hecht modifiée). On n'obtient pas les mêmes résultats quand on emploie le dispositif expérimental utilisé dans le procédé classique de Wassermann (utilisation d'alexine de cobaye et d'hémolysine anti-mouton), ou les réactions de floculation ou d'opacification (Meinicke, Sache Georgy, Vernes).

II

Technique.

La technique employée au cours de ces recherches a été celle couramment utilisée à l'Institut Pasteur de Paris [24], c'est-à-dire la réaction de Hecht modifiée par Bauer.

Comme on sait, dans cette méthode, le sérum humain frais sert à la fois comme source d'alexine et comme source d'hémolysine.

Les autres réactifs, c'est-à-dire l'antigène et les globules rouges, sont employés d'une manière identique à celle de la réaction de Wassermann.

Pour la fixation du complément avec des antigènes microbiens, nous avons utilisé la technique d'Armand-Delille [25]. Ici aussi, la source d'alexine est le sérum humain titré préalablement. Comme antigène, on se sert d'une culture de vingt-quatre heures émulsionnée dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique. On fait le titrage de l'antigène suivant le tableau I.

TABLEAU I

Tube	Emulsion microb. (culture de 24 heures émulsionnée dans 5 cc. d'eau physiologique).	Alexine du sérum humain frais (dilution indiquée par l'index hémolytique).	Eau physiologique	Globules de mouton à 5 % (0,1 0,2, 0,3, selon que l'index hémolytique est égal à 0,3, 0,6, 0,9).	Hémolysines contenues dans le sérum humain frais	Résultats après 45′ à 37°
	cm.	cm.	cm.	cm.		
1	0,1	0,1	0,7	0,1	—	Hém. totale en 20′.
2	0,2	0,1	0,6	0,1	—	Hém. totale en 1/2 h.
3	0,3	0,1	0,5	0,1	—	Hém. part.
4	0,4	0,1	0,4	0,1	—	Hém. très légère.
5	0,5	0,1	0,3	0,1	—	Hém. légère.
6	0,8	0,1	—	—	—	Hém. nulle.
Témoins						
7	—	0,1	0,8	0,1	—	Hém. totale.
8	—	0,1	0,9	0,1	—	Hém. nulle.
9	—	—	0,1	0,1	—	Hém. nulle.

Comme on voit dans le tableau précédent, on utilise dans la réaction la dose maxima qui ne fixe par le complément (0,2 cm. de l'émulsion d'antigène).

On procède ensuite à la réaction de fixation, comme il est indiqué dans le tableau II.

TABLEAU II

Tube	Emulsion micr. (tube de culture de 24 h. dans 5 cc. d'eau physiologique).	Sérum à examiner chauffé	Alexine humaine (dilution indiquée par l'index hémolytique).	Eau physiologique	Globules de mouton à 5 °/₀ (0,1, 0,2, 0,3, selon que l'index hémolytique est égal à 0,3, 0,6, 0,9).	Hémolysines contenues dans le sérum humain frais	Résultats après 45′ à 37°
	cm.	cm.	cm.	cm.	cm.		
Tube : *a*.....	0,1	0,2	0,1	0,5	soit : 0,1	—	Hém. faible.
— *b*.....	0,2	0,2	0,1	0,4	0,1	—	— nulle.
— *c*.....	0,3	0,2	0,1	0,3	0,1	—	— nulle.
Témoins sans sérum à étudier :							
a′	0,1	Pas de sérum.	0,1	0,7	0,1	—	Hém. totale.
b′	0,2		0,1	0,6	0,1	—	— totale.
c′	0,3		0,1	0,5	0,1	—	— totale.
Témoin sérum seul	—	0,2	0,1	0,7	0,1		Hém. totale.
Témoin système hémolytique.....	—	—	0,1	0,8	0,1		Hém. totale.

III

Nous avons commencé par déterminer comparativement le pouvoir fixateur du sérum humain normal et celui du sérum qui avait été mis en contact avec le métal à étudier. Le métal sous forme de rondelle, ou de baguette, était introduit dans du sérum humain normal ; on le laissait en contact au moins pendant vingt-quatre heures. Après cet intervalle, le métal est retiré du sérum qui va servir à la réaction de fixation. On utilise, comme témoin, le même sérum qui n'a pas subi préalablement le contact du métal.

Les résultats de nos expériences ont été les suivants : *réaction de fixation positive avec les sérums qui avaient été mis en contact avec le métal ; négative avec les témoins.*

Ces résultats montrent que, sous l'action d'un métal, les sérums humains subissent des modifications, dont nous avons essayé d'étudier la nature, qui se traduisent par une disparition du pouvoir hémolytique dans le dispositif expérimental utilisé. En quoi consistent ces modifications ? Nous avons essayé d'analyser ce problème en employant surtout le sérum

TABLEAU III

Antigène utilisé	Syphilitique	B. pyocyanique	B. diphtérique	B. dysentérique	Vb. cholérique	Staphylocoque	B. typhique	B. para A	B. para B	Proteus	Coli
Sérum mis en contact avec le métal	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle	nulle
	Hémolyse										
Sérum témoin..	totale	totale	totale	totale	totale	totale	totale	totale	totale	totale	totale
	Hémolyse										

mis en contact avec le nickel métallique. Voici ce qu'on observe : lorsque l'on plonge une lame de nickel dans du sérum humain, on observe bientôt après l'apparition d'une opalescence suivie d'une véritable précipitation dans la zone immédiatement en contact du métal. L'action de ce dernier est favorisée ou entravée par certains facteurs tels que la température, la surface et la durée du contact, la dilution, la présence de l'air :

1° *Influence de la température.* — Le chauffage du sérum à 62°, pendant trente minutes, avant ou après le contact avec le métal, ne supprime pas l'action de ce dernier. La température de 0° retarde de beaucoup ou supprime complètement le phénomène. L'optimum de température est entre 18°-20°.

2° *L'état de la surface du métal* a une très grande importance. Avant l'emploi, la surface de la lame de métal doit être frottée avec du papier à l'émeri. D'après Centnerschwer et Drucker, le papier ferait passer le métal de l'état passif à l'état actif, et cela d'autant plus que le papier émeri est plus fin. Leur théorie sur la passivité des métaux est basée sur l'existence de la couche double d'Helmholtz. Plus la surface est grande, plus l'action du métal est intense. Ce fait peut être mis en relation avec l'ensemble des phénomènes concernant le rapport qui existe entre la tension de dissolution des métaux dans les liquides et leur surface [26].

3° *Temps.* — La durée de contact nécessaire à l'action du métal est en rapport direct avec la surface du métal. En effet, avec une baguette métallique d'une longueur d'environ 8 centimètres sur 1 centimètre de diamètre, on obtient des résultats positifs après deux heures de contact, alors que des rondelles en nickel, de 1 centimètre de diamètre sur 0,30 cm. de hauteur, ne donnent de résultats positifs qu'après vingt-quatre à vingt-huit heures.

4° *Dilution.* — On obtient des résultats positifs avec des dilutions de sérum d'autant plus fortes que l'action du nickel a été plus énergique. C'est ainsi qu'après un contact de quarante-huit heures, on obtient une action positive avec un sérum dilué au 1/8e; après un contact de soixante-dix-huit heures, on obtient des résultats positifs pour des dilutions allant à 1/32e, et si l'on prolonge le contact, on peut encore obtenir la fixation avec une dilution de 1/320e.

IV

Modifications physico-chimiques observées dans le sérum modifié par contact métallique.

Nous avons déterminé les constantes physiques et chimiques pour vérifier si elles subissaient des modifications lorsque le sérum était soumis à l'action du métal. Les constantes déterminées ont été les suivantes :

Le coefficient de viscosité (viscosimètre Hesse) ; *l'indice de réfraction* (réfractomètre Pulfrich-Abbé) ; *la tension superficielle* (avec le tensiomètre de du Noüy), exprimée au bout de deux heures suivant la technique indiquée par cet auteur, c'est-à-dire par l'abaissement de la tension superficielle d'une dilution de sérum dans une solution physiologique à 1/10.000e. *Le pH* (méthode électrométrique) ; *la zone isoélectrique* (zone d'agglutination par les acides). La moyenne des résultats obtenus avec différents sérums est donnée dans le tableau IV.

TABLEAU IV

Constantes physiques.

Constantes déterminées	Coefficient de viscosité	Indice de réfraction	Le pouvoir rotatoire (tube de 5 dm.)	Abaissement de la tension superficielle	*p*H	Zone isoélectrique
Sérum normal	1,85	1,35095	—2,64	7,29	7,69	4,5-5,6
Sérum après le contact avec le nickel ...	1,80	1,35021	—2,22	8,7	7,85	4,6-6 O, 6,4-8 O.

Il ressort de ce tableau que le coefficient de viscosité et l'indice de réfraction sont légèrement abaissés. Le pouvoir rotatoire est diminué. L'abaissement de la tension superficielle, après deux heures, pour la dilution à 1/10.000e du sérum dans l'eau physiologique, est légèrement plus grand pour le sérum mis en contact avec le nickel métallique. Le *p*H indique une légère alcalinisation. La zone isoélectrique est élargie ; de plus, il existe, pour le sérum mis en contact avec le nickel, une deuxième zone d'agglutination par les acides comprise entre *p*H = 6,4-8.

TABLEAU V

Constantes déterminées	Azote total %	Azote non protéique %	Azote résiduel %	Protéines totales %.	Globulines %	Euglobulines %	Pseudo-globulines %	Albumines vraies %	Lipoïdes			
									Extrait total	Acides gras	Cholestérine	Lécithine
Sérum normal	12,47	0,028	0,065	8,28	3,31	2,15	1,16	4,97	0,682	0,360	0,19	0,13
Sérum mis en contact avec le nickel....	11,13	0,020	0,060	7,40	2,60	1,60	1	4,80	0,682	0,360	0,19	0,13

L'analyse chimique du sérum humain normal, et maintenu en contact avec une lame de nickel, nous a donné les valeurs résumées dans le tableau suivant.

Les chiffres représentent toujours les valeurs moyennes d'un grand nombre de déterminations faites sur différents sérums (tableau V).

L'examen de ce tableau montre que les différentes fractions de lipoïdes ne varient pas. L'azote total est diminué, le taux des protéines totales est abaissé, cette diminution semble se faire surtout aux dépens des *globulines*. La diminution du taux des protéines est en fonction de tous les facteurs qui favorisent la tension de dissolution du métal, et par suite la formation du précipité au contact sérum-nickel. La quantité de précipité formée varie avec la durée du contact, par exemple; en effet, en se débarrassant par centrifugation du précipité formé après un contact de vingt-quatre heures entre le nickel et le sérum, on obtient, après un nouveau contact de vingt-quatre heures, une nouvelle précipitation dans le même sérum, et ainsi de suite 6 à 7 fois, jusqu'à ce qu'on arrive à une sorte d'épuisement en substances capables d'être précipitées.

L'analyse physico-chimique

du précipité obtenu, après vingt-quatre heures de contact entre le sérum et la lame de nickel, nous a montré qu'il avait les propriétés suivantes :

Il est soluble dans la solution physiologique de NaCl ; il est soluble dans un excès d'alcali ou d'acide. Il donne toutes les réactions qui caractérisent les protéines. Il est précipité en partie de ces solutions aqueuses par le $SO^4 (NH_4)_2$, à 33 % de saturation et totalement à 50 % de saturation.

La zone isoélectrique, c'est-à-dire l'optima de précipitation par les ions H, est comprise d'abord entre : pH = 5,2-6,2 avec un maximum de précipitation à pH = 5,4-5,8, et ensuite vers la neutralité, entre pH = 7,2-7,6.

Le point isoélectrique déterminé par cataphorèse est à pH = 5,6.

De toutes ces déterminations, il ressort que le nickel exerce une action de labilisation sur les protéines du sérum, qui passent de l'état hydrophile à l'état hydrophobe. Cette action du nickel métallique semble être due à la présence des ions nickel, car dans tous les sérums qui ont été en contact avec une lame de nickel, nous avons pu mettre en évidence les ions nickel au moyen de la réaction à la dyméthyl-glyoxime.

On sait que, lorsque l'on plonge une lame métallique dans une solution quelconque, les ions métalliques ont la tendance de passer en solution dans le liquide environnant (tension de dissolution de Nernst). Cette dissolution est favorisée par la présence de l'oxygène et du bioxyde de carbone qui forment, avec les ions métalliques, les oxydes et les carbonates correspondants [27]. La grande surface du métal favorise cette formation; en effet, en enlevant par le vide le CO_2 et l'oxygène, on n'observe plus la formation du précipité, le sérum n'acquiert plus la propriété de donner une réaction de fixation positive à la suite du contact avec le nickel. Les oxydes et les carbonates donnent, avec les ions de la solution, des sels solubles qui, pour un excès d'ions, donnent des complexes salins. Si on dépasse le degré de solubilité de ces complexes par un excès de dissolution des ions métalliques, il se forme, en présence des protéines, des composés d'adsorption métal-protéine qui précipitent. D'après Neergard [28], la formation de complexes salins et l'adsorption des protéines sont les facteurs importants dans l'action oligodynamique des métaux. L'action du nickel métallique sur le sérum humain pourrait bien être due à un phénomène analogue. Nous nous sommes demandé si la réaction de fixation positive, obtenue avec un sérum main-

tenu en contact avec une lame de nickel, était due au déséquilibre protéique produit dans ce sérum et à la précipitation d'une partie de ces protéines, ou bien à la présence des ions de nickel.

Pour cela, nous avons essayé, tout en maintenant les autres conditions de travail identiques, de remplacer le sérum humain total par du sérum débarrassé de ses protéines par l'ultra-filtration, sur sacs de collodium acétique à 10 % préparés de la manière suivante [29] : une solution à 6 % de collodium dans l'éther-alcool est étendue dans des grandes boîtes Petri, en minces couches, et soumise à l'évaporation lente. Après l'évaporation complète, on obtient des feuilles minces qu'on coupe en très petits morceaux et qu'on dissout, à raison de 10 grammes %, dans de l'acide acétique glacial. La dissolution est plus rapide au bain-marie et si on agite la solution avec une baguette de verre. On peut employer la solution immédiatement. Comme support pour le sac, on emploie une bougie Chamberland L_2, que l'on plonge dans la solution de collodium acétique. Après avoir retiré et laissé égoutter le collodium en excès, on lui imprime un mouvement rotatoire pendant quinze minutes, en la maintenant presque horizontale. On plonge ensuite une deuxième fois la bougie dans le collodium, qui doit être exempt de bulles d'air ; on imprime le même mouvement rotatoire pendant dix à quinze minutes, puis on plonge la bougie dans l'eau distillée où on la maintient deux à trois heures, en changeant l'eau, au commencement, chaque dix à quinze minutes, puis chaque vingt à trente minutes. On soumet ensuite les ultra-filtres au lavage à l'eau distillée, à l'aide d'une trompe à eau, jusqu'à la disparition des dernières traces d'acide.

On fait le contrôle du sac pour les albumines avec une solution à 1 % d'hémoglobine.

L'ultra-filtrat de sérum humain normal, mis en contact avec la lame de nickel pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, se comporte de la même façon que le sérum total, c'est-à-dire qu'il donne une réaction de fixation du complément positive.

Le sérum physiologique, maintenu en contact avec le nickel le même intervalle de temps, donne une réaction de fixation du complément négative. En étudiant les caractères physico-chimiques de l'ultra-filtrat de sérum humain, avant et après son contact avec le nickel, nous avons obtenu les résultats que nous résumons dans les tableaux qui suivent :

TABLEAU VI

Constantes physiques.

Constantes	Coefficient de viscosité	Indice de réfraction	Pouvoir rotatoire	Tension superficielle	*p*H	Zone isoélectrique	Potentiel d'oxydation
Ultra-filtrat normal	1,20	1,33551	—0,080	64,82	7,91	1,72-2,94 6,4 -7	
Ultra-filtrat mis en contact avec le nickel.....	1,25	1,33474	—0,020	62	8,07	1,72-3 6,4 -7	

TABLEAU VII

Constantes chimiques.

Constantes	Protéine	Subst. réductrices	Lipoïde	Azote total	Azote aminique	Ions gr. pour 1.000 cc.					
						Cl.	K.	Na.	Mg.	Ca.	Ph.
Ultra-filtrat norm.	Absentes	Présentes	Absentes	0.38	0,060	3,90	0,22	3,10	0,014	0,063	0,031
Ultra-filtrat après le contact avec le nickel.....	Absentes	Présentes	Absentes	0,20	0,040	3,99	0,22	3,10	0,014	0,063	0,031

Il ressort de ce tableau une diminution de l'azote total et de l'azote aminique. Ces expériences avec l'ultra-filtrat de sérum normal, complètement débarrassé de ses protéines, nous montrent que la présence des protéines n'est pas indispensable dans le liquide soumis à l'action du nickel métallique pour qu'il donne une fixation positive. Nous nous sommes demandé si ce n'est pas à un autre élément, qui entre dans la composition du sérum humain, qu'on pourrait attribuer ce phénomène. Pour éluder cette question, nous avons préparé des solutions, dans du sérum physiologique à 8,5 ‰, de certains des éléments qui entrent dans la composition de l'ultra-filtrat.

Nous nous sommes adressées à la créatinine, la tyrosine, le glycocolle et la glucose, que nous avons employés dans des concentrations comparables aux concentrations physiologiques.

Le nickel mis en contact successivement avec :

Une solution de créatinine.....	fixation positive du complément.
Une solution de tyrosine.....	fixation positive du complément.
Une solution de glycocolle.....	fixation positive du complément.
Une solution de glucose	fixation positive du complément.

Les résultats ont donc été positifs pour toutes les substances employées dans nos essais. Les solutions étaient stérilisées avant leur emploi. Les témoins faits avec les mêmes solutions, avant le contact avec le nickel, ont toujours donné des résultats négatifs.

Il résulte de ces dernières recherches que les autres constituants de nature non protéique, du sérum humain, peuvent donner une fixation positive après un contact de vingt-quatre à quarante-huit heures avec une lame de nickel métallique. On peut se demander dès lors si l'action du nickel ne s'exerce pas également sur d'autres éléments qui interviennent dans la réaction de fixation, à savoir sur l'alexine (ou tout au moins sur le sérum qu'on utilise comme source d'alexine), sur l'hémolysine, sur l'antigène ou sur les globules rouges de mouton. Dans ce but, nous avons étudié l'action du nickel métallique sur le système hémolytique, mais limitée à la durée de la réaction. Nous avons constaté qu'après une demi-heure à deux heures de contact, la réaction avec le méthyl-glyoxime restait négative, parce que le nickel n'avait pas eu le temps de passer en solution. Il en est de même du pouvoir alexique, du pouvoir hémolytique et de l'aspect des globules rouges qui ne subissent aucune altération après un contact de deux heures avec la lame de nickel.

Cette action négative du nickel après un intervalle de temps trop court peut s'expliquer par le fait que la durée de contact

a été insuffisante pour l'apparition des ions nickel en quantités suffisantes pour influencer l'équilibre protéique du sérum (servant comme alexine ou hémolysine). En effet, si, à la place du sérum ou des solutions de ses différents composants maintenus en contact avec le nickel métallique, on emploie la solution d'un sel de nickel (les ions se trouvent donc déjà en solution), on observe que, pour des concentrations déterminées et dans des limites assez restreintes, on obtient des fixations positives. Ce fait s'explique justement par l'action de précipitation des ions nickel sur les protéines (en spéciales précipitations des globulines) du sérum servant comme source d'alexine. Cette floculation peut très bien être la cause de l'inactivation du complément ; il se pourrait, en effet, que l'action du complément fût liée à l'intégrité colloïdale des protéines (F. Klopstock [30]).

CONCLUSIONS

1° Le sérum humain normal, soumis à l'action plus ou moins prolongée d'un fragment de l'un des métaux du groupe du fer (fer, nickel, cobalt, manganèse), donne, quand il est utilisé par la méthode de Bauer-Hecht, une réaction positive.

2° Un sérum humain, complètement débarrassé de ses protéines par ultra-filtration, donne, après le contact avec les mêmes métaux, une réaction de fixation positive.

3° D'autres substances présentes dans le sérum humain, telles que le glucose, la créatinine, la tyrosine, le glycocolle, dissoutes en concentration physiologique dans une dilution de NaCl à 8,5 ‰, donnent, tout comme le sérum total ou l'ultra-filtrat, une réaction de fixation positive après avoir été mises en contact avec une lame de nickel.

4° Cette action du nickel semble liée à la présence des ions métalliques qui sont passés en solution en vertu de la tension de dissolution des métaux dans les liquides.

5° L'action de ces ions métalliques se manifeste par une floculation des protéines du *sérum humain*. Le déséquilibre qui en résulte pourrait expliquer le phénomène de fixation du complément, obtenu par la méthode de Bauer-Hecht, au moyen de sérums normaux.

6° Il semble, d'après nos recherches, que cette action des ions métalliques est spécifique pour l'alexine du sérum humain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bordet (J.) : *Traité de l'immunité.* Masson, 1930.
   Gloor et Klinger : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 29, 1920, p. 435.
   Krysenberg : *Ann. Inst. Pasteur,* 1929, p. 649; *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 42, 1925, p. 284; *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 31, 1921, p. 301.
   Œller et Schierge : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 36, 1922, p. 59.
   Seigo Kondo : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd., 35, 1933, p. 366.
   Schniring et Kapsenberg : *Zschr. f. Immunit.,* Bd. 42, 1925, p. 300.
   Trenti (E.) : *Zblt. f. Bakter,,* Orig., Bd. 97, H. 1, 1926.
   Eagle Harvey : *Journ. of Immunit.,* n° 18, 1930, p. 393.
   Torssman : *Biochem. Zeitschrift.,* 1921, pp. 121-180.
   Means (Mc.) : *Journ. of Immunit.,* vol. 8, 1923, p. 432.
   Sachs : *Kolloid-Zschrft.,* Bd. 24, 1918 ; *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Kolle-Kraus, Uhlenhuth,* Bd. 11, 1929.
   Stern (R.) : *Biochem. Zschrft.,* Bd. 144, 1924, p. 115.
2. Sachs : *Loc. cit.*
3. Sachs : *Loc. cit.*
4. Seligman : *Klin. Wochenschrift,* Berlin, Bd. 32, 1907, p. 1013.
5. Hirschfeld et Klinger : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 21, 1914, p. 40. *Berlin. Klin. Wochenschr.,* Bd. 25, 1914, p. 1173.
6. Jacoby (M.) et Schutze (A.) : *B. Klin. Wochenschrift.,* vol. 48, 1909, p. 2139.
7. Courmont, Nogier et Dufourt : *C. R. Soc. Biol.,* vol. 74, 1913, p. 115.
8. Hirschfeld et Klinger : *Biochem. Zschrft.,* Bd. 70, 1915.
9. Frankel, Basse, Klausner : *Zschrft. f. Immunitätsforschung,* 1911 et 1913.
10. Rominger, cité par Fränkel : *B. Klin. Wochenschrift.* n° 9, 1921, p. 198.
11. Much et Emden, cité par Fränkel : *B. Klin. Wochenschrift,* n° 9, 1921, p. 198.
12. Nathan (E.) : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 35, 1923, p. 392 ; *Biochem. Zschrft.,* Bd. 29, 1920, p. 562.
13. Id. : *Loc. cit.*
14. Sielber et Frisse : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 40, 1924, p. 368.
15. Jacoby (M.) et Jacoby (Marg.) : *Biochem. Zschrft.,* Bd. 69, 1915, p. 127.
16. Landsteiner (K.) et Jagic (N.) : *Münchener Med. Wochenschrift,* Bd. 27, 1904, p. 1185.
17. Arkino, cité par Means : *Loc. cit.*
18. Krunt (H.-R.) : *Kolloïd Zschrft.,* Bd. 31, 1922, p. 338.
19. Bachmann : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 34, p. 328.
20. Sachs : *Kolloïd Zschrft.,* Bd. 24, 1918.
    Reiner : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 39, 1924, p. 293.
21. Stern : *Biochem. Zschrft.,* Bd. 144, 1924, p. 115.
22. Eagle Harvey : *Journ. of Immun.,* vol. 18, 1930, p. 393.
    Seigo Kondo : *Zschrft. f. Immunit.,* Bd. 35, 1923, p. 366.
23. Siegler (Adeline) : *C. R. Acad. Sciences,* t. 184, 1924, p. 954, et *C. R. Soc. Biol.,* t. 103, 1930, p. 869.
24. Mutermilch (S.). : « La technique du sérodiagnostic de la syphilis actuellement employée à l'Institut Pasteur, Paris. » (*Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1924, p. 827.)
25. Armand-Delille (P.-F.) : *Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément.* Paris, Masson et Cie, 1911.
26. Siegler (Eugénie) et Cernatesco (R.) : *Ann. Sc. de l'Université de Jassy,* t. XII, 1923, p. 155.
27. Neergard (K. v.) : *Klin. Wochenschrift,* II, 1932, p. 2039.
28. Id. : *Loc. cit.*
29. Pacu (M.) : *Thèse de Doct. en Pharmacie,* Paris, 1932.
30. Klopstock (F.) : *Deutsche Med. Wochenschrift,* Bd. 5, 1924, p. 1171.

TUBERCULOSE PULMONAIRE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE HÉRISSON

(Eurinaceus Europeus)

par

Serban BRATIANU et Virgile ANGHELESCO

(Travail de l'Institut d'Histologie
et d'Histogénèse de la Faculté de Médecine de Bucarest.
Directeur : Professeur S. Besnea)

Dans des recherches, que nous avons publiées dans les *Archives d'Anatomie microscopique*, t. 28, n° 1, janvier 1932, nous avons montré que les cellules nucléées, qui se trouvent aux parois alvéolaires des poumons du Hérisson (Marchand, Wenslaw) et qui, topographiquement, correspondent aux petites cellules nucléées granuleuses alvéolaires et parfois aux cellules septales, possèdent la fonction colloïdopexique et la fonction phagocytaire, — couple fonctionnel que nous désignons fonction histiocytaire, — et sont par conséquent, et au point de vue histophysiologique, les équivalentes des cellules alvéolaires.

Ces éléments cellulaires accolés à la paroi alvéolaire font un double emploi : cellule alvéolaire, en même temps qu'élément adventitiel juxta-capillaire (péricyte). Ces cellules, rondes ou polygonales, à noyau riche en chromatine, ont un protoplasma vacuolaire, normalement pauvre en enclaves. Les vacuoles cytoplasmiques sont remplies de grains lipoïdiques.

En un mot, le poumon du Hérisson représente un poumon schématisé de Mammifère.

Dans ce présent travail, nous nous proposons d'étudier les réactions histologiques du poumon de Hérisson vis-à-vis des bacilles tuberculeux du type bovin, aviaire et humain.

Il n'est pas dans notre intention de faire un tableau critique complet sur les hypothèses concernant l'histogénèse et la cytologie du follicule tuberculeux et la provenance de ses éléments components. Nous nous bornerons à schématiser, aussi sommairement que possible, les opinions concernant cette question encore si débattue et mise de nouveau en discussion par le travail récent de M. et M^me^ Hollande, paru dans les *Archives d'Anatomie microscopique*, t. 27, fasc. 11, septembre 1931.

Certains auteurs, à la suite de Baumgarten, considèrent que la formation du tubercule serait due à la prolifération des éléments fixes, des cellules parenchymateuses nobles des différents organes. Les cellules constituant la granulation miliaire folliculeuse pourraient provenir, suivant l'organe infesté, à partir de la cellule parenchymateuse épithéliale, rénale, hépatique, pulmonaire (?), ainsi que des éléments fixes du tissu conjonctif, par division karyokinétique de ces éléments, provoquée par la présence, à cet endroit, des bacilles de Koch.

L'école pasteurienne, à la suite de Metschnikoff et de Yersin, et aussi à la suite de Borrel, admet que la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique « et ne dérive pas tantôt d'une cellule pulmonaire, tantôt d'une cellule hépatique, tantôt d'une cellule rénale », et en ce qui concerne spécialement le poumon, « le processus pneumonique tuberculeux n'est pas dû à la desquamation des cellules épithéliales des alvéoles, mais à l'épanchement, à l'intérieur de ces alvéoles, d'éléments lymphatiques analogues à ceux que nous trouvons dans le tubercule intra-lymphatique » (Borrel) ; il fait donc de toute tuberculose pulmonaire une tuberculose exsudative, même quand la forme histologique est folliculeuse.

Malgré ces affirmations catégoriques concernant la formation du tubercule, Borrel décrit la possibilité de formation de la cellule géante aux dépens des cellules dites « à poussières » (Staubzellen), par multiplication karyokinétique ou par confluence, et actuellement il est parfaitement connu, à la suite de nombreuses recherches expérimentales, que la source principale des éléments dits « à poussières », est en première ligne les petites cellules nucléées, granuleuses alvéolaires, alias cellules épithéliales alvéolaires, et secondairement, les histiocytes conjonctifs, ainsi que les monocytes du sang. L'affirmation que tous ces éléments sont d'origine lymphatique est excessivement vague.

Dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, les cellules épithélioïdes et les cellules géantes se déve-

loppent aux dépens des éléments du système réticulo-endothélial de ces organes. Mais, c'est peut-être les recherches de Maximow qui éclaircissent le mieux le problème de la genèse des cellules épithélioïdes et des cellules géantes ; en cultivant le tissu conjonctif et lymphoïde, *in vivo,* en contact avec les bacilles tuberculeux, il arrive à la conclusion que « le rôle principal, dans les cultures de tissu lymphoïde inoculé avec les bacilles de Koch, incombe incontestablement aux cellules réticulaires (S. R. E.); elles sont chimiquement stimulées et spécifiquement, directement par le bacille de Koch ». Les éléments réticulo-endothéliaux des ganglions, caractérisés dans les cultures par la présence d'un pigment se colorant en vert par l'éosine-azur, donnent naissance d'abord à des cellules épithélioïdes et, ensuite, à des cellules géantes, le plus souvent par la confluence de plusieurs éléments épithélioïdes, plus rarement par karyokinèse sans plasmodiérèse, presque jamais par amitose (Maximow). Ces éléments contiennent des microbes phagocytés et vivent, pendant longtemps, en parfaite symbiose avec ces bacilles, sans subir des phénomènes de dégénérescence. Maximow, dans les cultures de ganglions lymphatiques, constate qu'une partie des cellules épithélioïdes peut provenir aussi aux dépens des lymphocytes.

Les recherches de Maximow donnent raison, d'une façon éclatante, à l'école pasteurienne, mais en précisant à l'extrême le problème de la genèse de la cellule épithélioïde et de la cellule géante.

En ce qui concerne le poumon, l'application des colorations colloïdales vitales acides a pu montrer la parfaite identité histophysiologique des petites cellules granuleuses alvéolaires des Mammifères avec les éléments du S. R. E., en même temps que les recherches bactériologiques et histologiques purent montrer leur participation incontestable au processus tuberculeux, à la genèse des éléments épithélioïdes et à la formation des cellules géantes. Cette coïncidence de faits, rapportée à ce que nous savons à propos du S. R. E., est vraiment troublante et nous ne pouvons pas nous empêcher d'attirer l'attention sur l'identité des processus que subit l'élément réticulo-endothélial dans la boîte de culture, et la petite cellule pulmonaire dans la cavité alvéolaire. De là, à considérer la petite cellule alvéolaire comme une cellule réticulo-endothéliale, le seuil est vite franchi.

M. et M^me^ Hollande, dans leurs recherches récentes, arrivent à la conclusion que « l'histogénèse du follicule tuberculeux s'effectue, quel que soit l'organe (ganglion, rate, poumon), aux dépens

d'une seule sorte de cellule : la cellule embryonnaire ». Celle-ci n'est qu'une cellule lymphatique diapédésée qui se transformera successivement en plasmocyte, en cellule épithélioïde, et finalement en cellule géante, sous l'influence des toxines microbiennes.

Pour ces auteurs, les cellules géantes, quel que soit le nombre de leurs noyaux, proviennent d'une seule cellule épithélioïde.

La transformation capitale que subit le plasmocyte, pour devenir cellule géante, est l'hypertrophie du corps cellulaire, en même temps que l'augmentation en volume de la zone claire périnucléaire qui représente la centro-sphère normale de tout plasmocyte. Ils dénomment cette région « cavité astéroïde »; elle correspond, comme description et localisation, au cytocentre déjà décrit par Maximow dans la cellule géante. Cette cavité contient deux centrosomes et une ébauche d'aster. Par la mitose du noyau, la cellule géante sera définitivement constituée.

La cavité « astéroïde », cytocentre de Maximow, est homogène, pâle, légèrement acidophile et représente dans la cellule géante une sphère attractive à centrioles multiples, et non pas, comme on le croyait avant Maximow, une région dégénérative.

L'opinion de M. et M^me^ Hollande, à propos du poumon, est quelque peu excessive, car elle fait table rase d'une série de recherches et de faits bien établis. Nous la discuterons plus en détail au cours de nos recherches personnelles.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons introduit, dans la trachée de Hérissons *(Eurinaceus Europeus)*, des émulsions de culture de bacilles tuberculeux du type humain, aviaire et bovin, cultivées pendant plusieurs semaines sur pommes de terre glycérinées; à 5 centimètres cubes de sérum physiologique, on a ajouté 0 gr. 25 de culture de bacilles soit du type humain, soit du type aviaire ou bovin. On a injecté 2 centimètres cubes de cette émulsion en passant l'aiguille de la seringue entre les cartilages trachéaux.

Les animaux supportent bien ces injections. Quarante-huit heures après, en vue de bloquer les éléments cellulaires des alvéoles pulmonaires, ainsi que ceux des septa conjonctifs, nous avons injecté, par voie trachéale, 2 centimètres cubes de solution colloïdale de carmin lithiné, suivant la formule de Kiyono. Ces injections sont de même bien supportées par les Hérissons qui,

après une période de dyspnée durant de deux à trois heures, se rétablissent complètement.

Les animaux ont été sacrifiés environ quarante-cinq jours après l'inoculation.

Les résultats positifs typiques nous ont été donnés seulement après les inoculations de bacilles du type *bovin*.

A l'autopsie de ces Hérissons, nous avons trouvé tous les organes indemnes de tuberculose, sauf le poumon qui présentait, dans tout le parenchyme, de gros nodules blanchâtres, confluant parfois en nappes diffuses et qui contrastaient avec le fond rouge du poumon, coloration due à l'imprégnation du parenchyme par le carmin injecté. Ces masses — nodules de broncho-pneumonie — sont relativement dures et se laissent difficilement racler par le bistouri.

Ces nodules ressemblent, toutes proportions gardées, aux nodules de tuberculose du cheval qui prennent souvent un aspect sarcomateux, dû à des associations multiples de follicules tuberculeux qui ne subissent pas une dégénérescence caséeuse centrale, et dont la périphérie ne présente pas de réaction inflammatoire de la part du parenchyme pulmonaire voisin.

Les poumons ont été fixés au formol neutre à 10 %. Après inclusion à la paraffine, les coupes ont été colorées par la méthode de Ziehl, pour mettre en évidence les bacilles alcool-résistants, selon le procédé suivant :

1° Coloration des coupes déparaffinées dans la solution de Ziehl (5′) à chaud jusqu'à l'apparition de vapeurs. Le colorant est changé plusieurs fois.

2° Différenciation à l'alcool-acide azotique jusqu'à la disparition de la coloration rouge des coupes, et la non-apparition de cette couleur après lavage des coupes à l'eau distillée.

3° Lavage abondant à l'eau distillée.

4° Coloration au bleu de méthylène ou au bleu de toluydine aqueux à 1 % (1′-2′).

5° Lavage à l'eau distillée.

6° Passage rapide à l'alcool absolu.

7° Différenciation au liquide de Gothard ou au créosote simple.

8° Lavage abondant au xylol ou au toluol.

9° Bain de xylol durant vingt-quatre heures.

10° Montage à l'huile de cèdre.

L'étude des coupes nous montre, dans les poumons, deux sortes de processus d'infection tuberculeuse. Le premier est représenté par une *alvéolite macrophagique desquamative* avec tendance à

la caséification. Les éléments macrophagiques sont représentés par de grandes cellules possédant un noyau à poussière chromatique évidente, de forme variable, à cytoplasma légèrement acidophile, bourré de bacilles alcoolo-résistants, ainsi que de grains de carmin floculés intra-cellulaires.

Ces éléments sont, comme nous avons déjà eu l'occasion de les décrire dans des recherches antérieures, des cellules alvéolaires desquamées et probablement multipliées sur place par voie amitotique, si l'on juge d'après la fréquence des noyaux allongés et en voie de strangulation. Parfois, ces éléments cellulaires présentent des limites peu précises, ayant une tendance à confluer avec les éléments voisins (plasmode ?).

Cette forme de lésion pulmonaire se rapproche de la tuberculose de type exsudatif des auteurs allemands, ou tubercule miliaire des auteurs français, qui est une lésion d'alvéolite dépourvue de follicules et centrée en général par une bronchiole. C'est la lésion qui était considérée encore tout dernièrement comme la seule lésion produite par l'infection bacillaire bronchogène, et qui s'oppose à la forme productive des auteurs allemands ou folliculaire des auteurs français (à tort identifiée à la granulation miliaire), qui serait l'apanage des infections hématogènes, caractérisées par la présence de follicules tuberculeux typiques à cellule géante, cellules épithélioïdes et lymphocytes. Dans le poumon, la granulation miliaire est certainement une rareté, tandis que, dans les organes pleins, elle est la règle.

Le second type de lésion que nous avons trouvée dans certaines régions des poumons des Hérissons est la lésion folliculaire, présentant moins de granulations de carmin floculées, c'est-à-dire là où le blocage local est le moins évident. Les bacilles sont à cellules géantes intra-alvéolaires, formation qui ne provient ni d'une exsudation lymphocytaire, ni d'une invasion d'histiocytes septaux, ni d'une effraction d'un nodule folliculaire interstitiel, par destruction de la paroi alvéolaire. C'est un nodule qui, comme nous le montrerons plus loin, est de provenance alvéolaire.

Ce type de lésion folliculaire apparaît dans les régions où les bacilles sont moins nombreux, et où les éléments cellulaires alvéolaires présentent moins de granulations de carmin floculé, c'est-à-dire là où le blocage local est le moins évident. Les bacilles sont surtout intra-cellulaires, rarement extra-cellulaires.

Si on compare cette lésion folliculaire à la lésion exsudative d'alvéolite macrophagique, où le nombre des bacilles est plus grand et le blocage poussé excessivement loin, on se rend aisément

compte de l'influence néfaste du blocage cellulaire local sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire bronchogène, comme du reste le fait a été démontré par le blocage général, car il est connu que « la granulie pulmonaire » à lésions folliculaires est d'un pronostic local moins grave que « la granulie exsudative » (Hubschmann et Arnold, de Meyenbourg) : « Les lésions productives, tout en modifiant davantage que les autres la structure même des tissus, offrent un pronostic meilleur (il est bien entendu qu'en ce moment je ne parle que du pronostic de la lésion et non de celui de la maladie). Dans mes cours, j'aime à comparer l'image des altérations « productives » à celle de la guerre des tranchées, où l'on creuse du terrain, où on le remanie pour le transformer en un puissant moyen de défense. Par contre, la réaction qui se traduit par les lésions exsudatives pourra se comparer à la retraite qui cède à l'adversaire du terrain, dont le sort, pour le moment du moins, demeure incertain ». (De Meyenbourg : Rapport au Centenaire de la Soc. Anatomique, décembre 1926.)

Dans les régions où le blocage est moins accentué, on peut distinguer deux types de lésions : l'un d'alvéolite pariétale productive, moins avancée, caractérisée par la multiplication des petites cellules alvéolaires qui prennent l'aspect d'une membrane épithéliale à cellules vacuolaires (xanthélamisées), recouvrant plus ou moins continuellement les parois alvéolaires ou formant des bourgeons cellulaires adhérant à la paroi. Cette lésion rappelle de loin les lésions qu'on rencontre dans les broncho-pneumonies à plasmodes de Masson (Riesenzellenpneumonie de Hecht).

La transformation des cellules alvéolaires en une pseudo-membrane épithéliale n'est pas un argument décisif en faveur de la nature épithéliale des cellules alvéolaires, car, souvent, les histiocytes peuvent, dans certaines conditions, — comme par exemple autour des corps étrangers ou dans les tissus scléreux inflammés, — prendre l'aspect de vagues épithéliums. Les cultures *in vitro* d'éléments conjonctifs nous présentent fréquemment des aspects identiques. *In vivo,* dans le poumon, c'est la charpente conjonctivo-élastique qui sert de support aux cellules alvéolaires en voie de multiplication mitotique ou amitotique et qui sert de ligne directrice à la poussée cellulaire. Ces *plasmodes* peuvent être considérés comme des cellules géantes, étant, à notre avis, une modalité spéciale de réaction du poumon vis-à-vis de corps étrangers de nature diverse (microbes, corps étrangers, etc.)

Le second type de lésion (bien moins fréquent) est représenté par de grandes cellules géantes, à noyaux multiples périphé-

riques, contenant de nombreux bacilles et parfois des grains de carmin floculés. Le cytocentre de ces éléments est souvent suffisamment développé. Certaines de ces cellules géantes ont un noyau multiple situé sans aucun ordre dans le cytoplasma. Ce sont des cellules géantes qui paraissent provenir de la confluence des cellules macrophagiques de nature alvéolaire.

A côté de ces éléments, on trouve des cellules à protoplasma légèrement acidophile comprenant un cytocentre plus clair et dont les noyaux ont une situation nettement périphérique. Ces cellules paraissent provenir plutôt de processus karyokinétiques sans plasmodiérèse, à partir des cellules alvéolaires, qui, du reste, montrent par endroits des phénomènes de division indirecte.

On peut suivre pas à pas le détachement des cellules alvéolaires qui, après mobilisation, phagocytent les microbes, puis augmentent de volume, subissent un processus de karyokinèse sans plasmodiérèse, présentant progressivement deux, trois ou plusieurs noyaux. Autour de ces cellules géantes, on trouve, par-ci par-là, des cellules épithélioïdes. On voit donc se développer, directement dans l'alvéole, des cellules géantes sans la participation du tissu conjonctif péri-alvéolaire qui ne présente aucun signe d'effraction intra-alvéolaire.

Ces faits ont été constatés même dans les lésions pulmonaires expérimentales, à la suite d'injections intra-veineuses de bacilles tuberculeux de différentes races, tués ou vivants. Besançon, Delarue, Coulaud, Macaigne et Nicaud, en reproduisant une granulie expérimentale chez le Lapin avec des bacilles de Koch tués, obtiennent comme lésions élémentaires pulmonaires, soit une alvéolite macrophagique desquamative, soit des lésions folliculeuses giganto-cellulaires. Ils constatent que les cellules géantes proviennent des cellules alvéolaires et que l'infiltration lymphocytaire est de type secondaire. Ils soutiennent que les cellules alvéolaires sont de nature conjonctive et non épithéliale et qu'elles font tous les frais de la lutte anti-bacillaire : phagocytose, œuvre constructive de cicatrisation, quand il s'agit d'organiser les lésions. Du reste, les observations cliniques et anatomopathologiques de Rist et ses collaborateurs montrèrent chez l'homme des faits similaires.

Selon Hubschmann, Arnold; en France, selon Besançon et Delarue, les lésions d'alvéolite exsudative, avec ou sans caséification, sont primitives, étant suivies par les lésions folliculaires, puis par la cicatrisation fibreuse; le *primum movens* de toute lésion pulmonaire tuberculeuse, quelle que soit la voie d'apport

du bacille : bronchogène, hématogène ou lymphatique, c'est l'alvéolite, car les bacilles venus par voie sanguine passeraient dans l'alvéole qui est si proche du capillaire sanguin, et détermineraient des réactions d'alvéolite « toujours caractérisées par des migrations des histiocytes dans les cavités alvéolaires », soit par « Ausscheidung » (excrétion) des endothéliums capillaires des cellules septales ou de la cellule de revêtement, dans la lumière de l'alvéole (Aschoff, Besançon, Delarue).

Nos recherches sur le poumon du Hérisson montrent que la lésion primitive est une alvéolite productive macrophagique et desquamative, caractérisée par la présence de grands plasmodes intra-alvéolaires, développés sur la paroi élastique, et par de grandes cellules macrophagiques bourrées de bacilles et de grains de carmin.

Cette lésion primitive peut subir deux évolutions indépendantes l'une de l'autre ; plus souvent, c'est la caséification; plus rarement, une organisation à cellules géantes, comme le fait avait déjà été constaté chez le Chien et le Lapin par l'inoculation sanguine de bacilles tuberculeux.

Ces deux types d'évolution, chez nos Hérissons bloqués localement avec le carmin colloïdal, paraissent être conditionnés par trois facteurs importants : l'abaissement de l'immunité locale due au blocage des cellules alvéolaires; secondairement, à l'irritation provoquée par la substance bloquante sur l'appareil alvéolaire, et troisièmement, par le nombre des bacilles ayant atteint certaines régions alvéolaires, mais non pas par la voie d'apport des microbes.

Les lésions à cellules géantes sont l'apanage des régions où le blocage est moins net, où le nombre des bacilles est plus restreint et où l'alvéolite productive, due probablement à la substance injectée, est moins avancée.

Du reste, le facteur nombre est aussi dans la tuberculose humaine le déterminant de la forme évolutive; là où les microbes arrivent en petit nombre, comme c'est le cas dans les granulies vraies, la lésion qui se produira sera folliculaire, tandis que la lésion sera broncho-pneumonique caséeuse quand on aura des embolies massives de bacilles, comme c'est le cas pour la tuberculose pulmonaire à partir de lésions locales et à dissémination bronchique.

Sans contester la possibilité de formation des cellules géantes et des follicules tuberculeux aux dépens de la cellule lymphatique, opinion soutenue encore tout récemment par M. et M^me^ Hol-

lande, nous pensons qu'il faut admettre que la cellule alvéolaire joue le rôle principal tant dans la forme de tuberculose pulmonaire broncho-pneumonique exsudative (tubercule miliaire) que dans la forme folliculaire (productive).

La caséification, ainsi que la production des cellules géantes, sont des processus secondaires d'évolution différente, dus à des facteurs multiples.

Quant aux opinions qui soutiennent l'origine des cellules épithélioïdes aux dépens des fibroblastes ou des endothéliums vrais des capillaires pulmonaires (Foot), nos recherches n'ont pu déterminer leur participation à ces processus, fait déjà constaté par Maximow, dans les cultures des tissus.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

Fig. 1. — *Poumon de Hérisson.* (Orcéine. Vert lumière.)

Squelette élastique et cellules alvéolaires nucléées accolées aux fibres élastique. Fond d'alvéole simulant un revêtement épithélial.

Fig. 2. — *Poumon de Hérisson.* Injection de carmin lithiné par voie intra-trachéale, et inoculation, par la même voie, de bacilles tuberculeux du type bovin.

Le poumon présente de gros noyaux de caséification.

Fig. 3. — *Poumon de Hérisson.* Injection de carmin lithiné par voie intra-trachéale et inoculation, par la même voie, de bacilles tuberculeux du type bovin.

Le poumon présente une hyperplasie des cellules alvéolaires rappelant vaguement les plasmodes de Masson des pneumonies à « Riesenzellen ». Ces plasmodes montrent, dans leur protoplasma, des bacilles tuberculeux phagocytés. (Coloration Ziehl-Nelsen.)

Fig. 4. — *Poumon de Hérisson.* Injection intra-trachéale de carmin lithiné et inoculation intra-trachéale de bacilles tuberculeux du type bovin.

Cellules en karyokinèse et cellules géantes dans une cavité alvéolaire. Nombreux bacilles tuberculeux dans la cellule géante. (Coloration Ziehl-Nelsen.)

Fig. 5. — *Poumon de Hérisson.* Injection intra-trachéale de carmin lithiné, et inoculation, par la même voie, de bacilles tuberculeux du type bovin.

Plasmodes du type Masson accolés à un capillaire de la paroi alvéolaire. Capillaire coupé en long. (Coloration Ziehl-Nelsen.)

Fig. 6. — *Poumon de Hérisson.* Injection intra-trachéale de carmin lithiné et inoculation, par la même voie, de bacilles tuberculeux du type bovin.

Cellules géantes et cellules binucléées dans la cavité d'une alvéole. A remarquer que les cellules géantes contiennent des bacilles tuberculeux, ainsi que des grains de carmin floculés. Les noyaux de la cellule géante présentent les mêmes caractères nucléolaires qu'une petite cellule alvéolaire nucléée située à l'angle droit de l'alvéole, et qui présente des bacilles tuberculeux et des grains de carmin lithiné floculés. (Coloration Ziehl-Nelsen.)

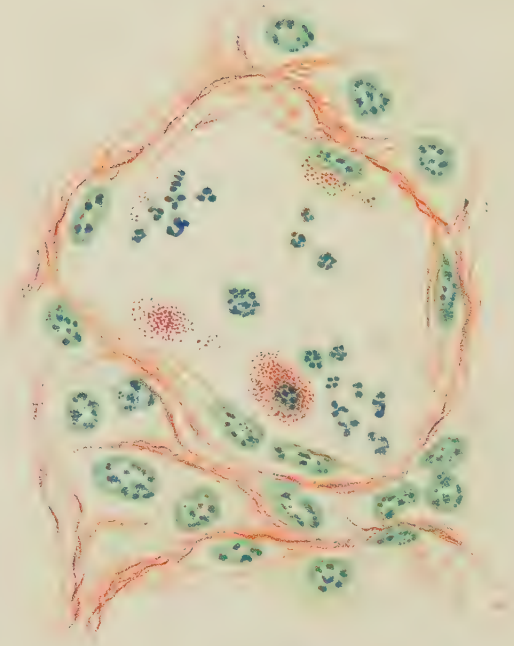


Fig. 1

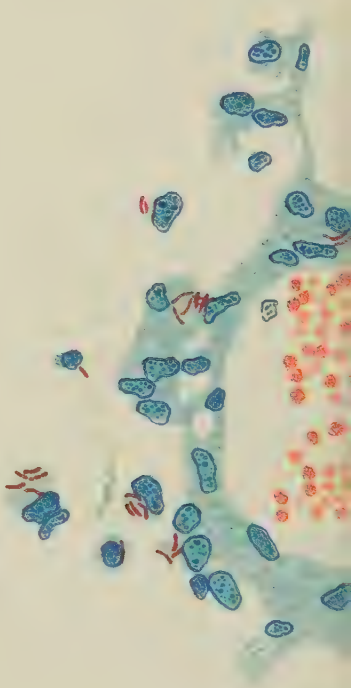


Fig. 3

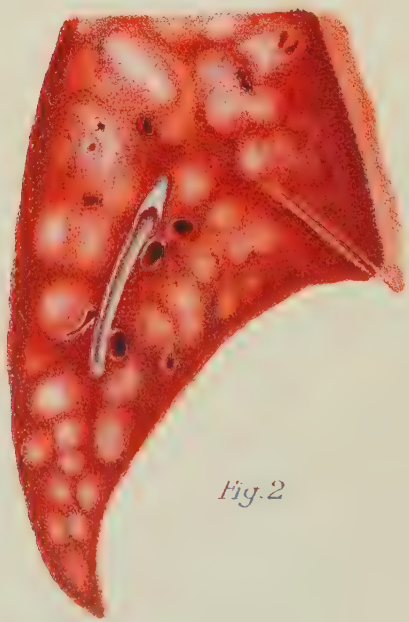
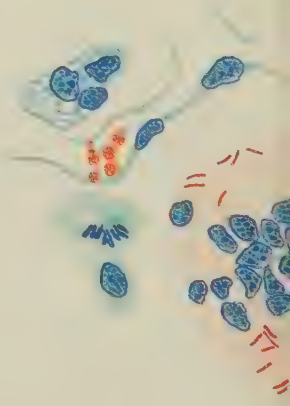


Fig. 2



Imp. d'Art. Lafontaine Paris

MASSON & C.IE

TOME VI - FASC. 3 - 1933
S. Bratianu & V. Anghelesco

Fig. 5

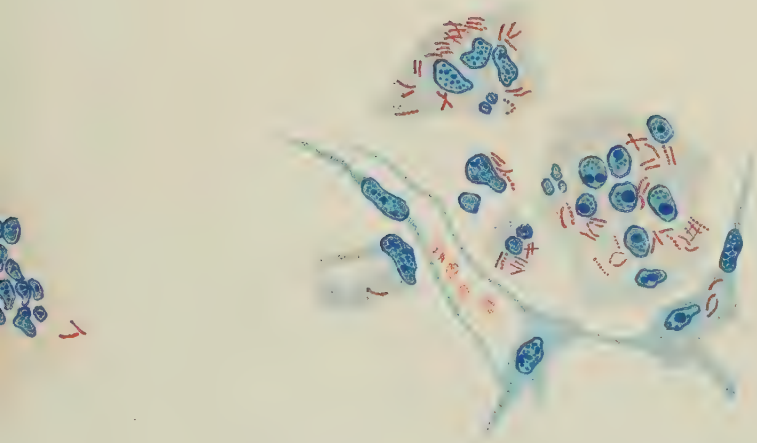


Fig. 6

Boisgontier - Lith.

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES

(I. — Sur les variations qualitatives de l'hémoglobine en physio-pathologie humaine)

par

G. LITARCZEK et G.-T. DINISCHIOTU

(Travail de la IIIe Clinique médicale de Bucarest. Directeur : Professeur Dr C. Bacaloglu)

SOMMAIRE

Introduction 243

I. — La qualité de l'hémoglobine 245

Le poids moléculaire 246
Formule structurale 246
Cristallisation de l'hémoglobine. 248
Propriétés optiques 249
Point isoélectrique 250
Affinités chimiques 251
Conclusions 255

II. — La courbe de dissociation comme critérium de la qualité de l'hémoglobine 258

Capacité spécifique 258
Obtention de la courbe de dissociation 260
Aspect général de la courbe 263
L'expression mathématique de la courbe de dissociation 264
Constante K indice de la qualité de l'hémoglobine 266
Le comportement fonctionnel de l'hémoglobine et la courbe de dissociation 268
La courbe et le fonctionnement des organes 274
La double inflexion de la courbe de dissociation 276
Le dérivé de la courbe de dissociation 281
Sur les facteurs qui peuvent influencer la double inflexion de la courbe. 288
Des facteurs assurant le débit en oxygène et les variations qualitatives de l'hémoglobine 291
1. La quantité d'hémoglobine 291
2. La charge en oxygène de l'hémoglobine 292
3. La décharge de l'oxyhémoglobine 294
4. La qualité de l'hémoglobine 295
5. La circulation de l'hémoglobine 297

III. — Les variations de la courbe de dissociation dans divers états physio-pathologiques 302

Du besoin relatif en oxygène des tissus 302

A. — Etats physiologiques 305
1. L'âge et la valeur 1-K 305
2. La courbe de dissociation pendant la grossesse 308
3. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène pendant le travail ... 311
4. Adaptation de l'hémoglobine aux altitudes 315
B. — Etats pathologiques 320
1. Syndromes morbides 320
La fièvre 320
Les variations du *p*H sanguin 322
2. Pathologie spéciale 322
a. Pigments sanguins anormaux et la courbe de dissociation. 322
b. Etats morbides avec variations du rapport $\frac{MB\ O^2}{HB\ O^2}$ 324
Anémies 325
Hyperthyroïdies 329
Les polyglobulies 331
Les hypothyroïdies 333
c. Affections pulmonaires 335
1. Affections aiguës 335
La broncho-pneumonie 335
La pneumonie 337
2. Affections chroniques 338
L'emphysème pulmonaire 338
Tuberculose pulmonaire 340
d. Cardiopathies 341
Considérations finales 343

INTRODUCTION

La pathologie du sang concernant le globule rouge n'était, jusqu'à nos jours, envisagée que du point de vue du nombre de la forme de la grandeur de cet élément, et surtout de la quantité d'hémoglobine qu'il contenait; son rôle physiologique se résumait à celui d'un simple vecteur d'oxygène, gaz, qu'il charriait proportionnellement à sa charge en hémoglobine.

Il faut admettre que les caractères morphologiques des éléments sanguins l'emportent, et l'emporteront encore au point de vue de la classification et du diagnostic des maladies du sang, sur leurs propriétés physiologiques.

Mais l'étude tinctorielle des éléments sanguins et du globule rouge dans l'espèce a mis en évidence des propriétés tantôt basophiles, tantôt oxyphiles du protoplasma globulaire, qui, ainsi que la polychromatophilie, doivent être certainement attribuées à des variations chimiques de celui-ci.

Ces variations tinctorielles attirent, pour la première fois, l'attention sur les variations qualitatives du protoplasme globulaire, en rapport surtout avec l'âge du globule rouge.

De plus, à côté de ces variations de l'affinité tinctorielle, des aspects morphologiques particuliers tels que : la persistance du

noyau, les corps de Howell-Jolly, les anneaux de Cabot, les granulations basophiles, ainsi que les formations réticulo-filamenteuses, etc., doivent certainement s'associer avec des *variations qualitatives du protoplasma* globulaire.

Mais l'évolution de ce protoplasme est intimement liée à l'apparition et au développement du pigment ferrugineux, l'hémoglobine.

Celle-ci a aussi son cycle évolutif, tant du point de vue de l'âge de l'individu, que de celui du globule rouge, ce qui laisse entrevoir autant de possibilités pour les variations qualitatives de l'hémoglobine.

De plus, de l'étude de la pathologie de l'élément le plus représentatif du sang, — le globule rouge avec son hémoglobine, — formant le grand chapitre des anémies, on aurait pu être amené à de semblables déductions. En effet, l'existence d'anémies hyperchromes (anémie pernicieuse, anémie de l'ictère hémolytique, etc.) et d'anémies hypochromes, secondaires, dont les tableaux cliniques sont bien différents, tend à soutenir cette même hypothèse, de l'existence de diverses hémoglobines.

Néanmoins, au chapitre des anémies, les traités n'envisagent nullement le problème des variations qualitatives de l'hémoglobine.

Essayons de préciser ce que nous entendons par la qualité de l'hémoglobine.

I

LA QUALITÉ DE L'HÉMOGLOBINE

En général, la qualité d'un corps n'est que l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques, représentées numériquement par les diverses constantes.

Quelles sont ces diverses constantes pour l'hémoglobine ? Ce sont :

1° *Le poids moléculaire* et la formule structurale ;

2° *La forme ou système de cristallisation* ;

3° *Les propriétés optiques* et surtout la position des bandes d'absorption du spectre de l'oxy et de la carboxyhémoglobine ;

4° *Le point isoélectrique* ;

5° *L'affinité chimique* pour l'oxygène et pour l'oxyde de carbone ;

Etc...

Le poids moléculaire.

Celui-ci, corroboré avec la formule structurale de l'hémoglobine, pourrait intégrer et faire prévoir toutes les autres propriétés de l'hémoglobine.

Malheureusement, les recherches concernant la détermination précise du poids moléculaire, entreprises, selon l'expression de Barcroft [1], par une curieuse ironie, avec des méthodes diamétralement opposées : l'une basée sur une extrême vitesse, l'autre sur une lenteur extrême, n'ont donné que des valeurs qui, malgré leur rapprochement, ne sont qu'approximatives.

Les premières déterminations de ce poids furent faites, il y a vingt-cinq ans, par Hüffner [2], qui trouva le chiffre de 16.669 pour l'hémoglobine de bœuf. Ces résultats sont néanmoins très rapprochés de ceux obtenus récemment par Adair [3] (1925), qui fit des déterminations dont chacune dura plusieurs mois, à l'aide de la pression osmotique à 0° C. et sur des solutions fort diluées. Il obtint le chiffre de $68.000 = 4 \times 17.000$. Ces résultats sont à leur tour très rapprochés des chiffres de 68.100 et 67.700 obtenus par Svedberg [4], en 1928, à l'aide d'une méthode, par contre, extrêmement rapide (ultra-centrifugation à 40-100.000 tours par minute).

Mais, d'après Adair, la molécule d'hémoglobine serait constituée par l'union de quatre groupements identiques, ayant chacun le quart du poids moléculaire cité plus haut, et contenant chacun un atome de fer.

Les chiffres cités plus haut correspondent donc au poids moléculaire de l'hémoglobine, équivalant à quatre atomes de fer.

Tout récemment, Laporta, en 1931 [5], utilisant la méthode de détermination du poids moléculaire par la mesure de la tension superficielle, trouve le chiffre de 68.726 moyennes de 4000 déterminations.

On voit donc que le poids moléculaire n'est pas un chiffre unique, mais correspond plutôt à des valeurs oscillant autour de 67.000-68.000.

Formule structurale.

Nous ne sommes guère plus avancés, en ce qui concerne l'exactitude absolue de celle-ci. Soulignons néanmoins les importants progrès qu'on a faits dans cette question.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on admet qu'en partant du noyau pyrrolique on arrive à l'hémoglobine en passant par les étapes suivantes :

4 noyaux de Pyrrol
Porphyrine + Fe
Hæm + Globine
Polymérisation : Hæmochromogène α. — Hæmochromogène β. → Hémoglobine.

Nous sommes redevables de ces grands progrès surtout à Willstätter [6], et à H. Fischer [7], pour la connaissance particulière des porphyrines. Mais ce qui est particulièrement intéressant du point de vue de la qualité de l'hémoglobine, ce sont les récentes recherches d'Anson et Mirsky [8], concernant la constitution des hémochromogènes. Ceux-ci sont des corps qui, d'après les conceptions de ces auteurs, résultent de l'union du composé « haem » (noyaux tétrapyrroliques ferrugineux) avec des radicaux divers azotés selon le schéma ci-joint [9] :

Hæm + Az H_3 = Az hæmochromogène.
» + Hydrazine = Hydrazine Hæmochromogène.
» + Glycocolle = Glycocolle »
» + Pyridine = Pyridine »
» + Nicotine = Nicotine »
» + Albumine = Albumine »
» + Globine = Globine »
Hæmoglobine.

Soulignons en premier lieu que, d'après cette conception d'Anson et Mirsky, l'hémochromogène est un corps qui, en opposition aux conceptions classiques, contiendrait un component protéidique, tandis que l'haem en serait totalement dépourvu.

De plus, la valeur de ces recherches consiste surtout dans le fait d'avoir démontré l'importance des divers components azotés dans la constitution des haemochromogènes.

Quant à l'hémoglobine, elle est due, en premier lieu, à l'association au « haem » d'un component protéidique qui est la globine; ce corps est l'hémochromogène de l'hémoglobine, à laquelle on arrive par polymérisation, en passant par des étapes intermédiaires : α et β haemochromogène [10].

Ajoutons que le component globine varie, selon les recherches

de Schulz [11], chez les diverses espèces d'animaux : ainsi, la globine d'oiseaux serait différente de celle du chien et du cheval par la présence d'un corps nucléinique.

Mentionnons enfin le fait important que la diversité chimique de ces corps s'accompagne de variations spectrales, caractérisées par un changement de la position des bandes d'absorption caractéristiques pour chacun de ces hæmochromogènes.

Cristallisation de l'hémoglobine.

En ce qui concerne cette propriété, soulignons l'importante documentation qu'apporte la remarquable monographie de Reichert et Brown [12], de Philadelphia, publiée par l'Institut Carnegie, et où on trouve, sur 600 planches, l'étude des cristaux de l'hémoglobine de 100 espèces différentes. Néanmoins, Barcroft [13] paraît frappé par l'omission, dans cette longue étude, des données sur l'hémoglobine de grenouille, et qui, selon sa supposition personnelle, serait due à l'impossibilité d'obtenir la cristallisation de l'hémoglobine de cette espèce.

Nous apprenons, de cette façon, l'existence d'hémoglobines facilement, difficilement, ou même incristallisables, ce qui était d'ailleurs en partie connu. Ainsi, parmi les animaux de laboratoire, l'hémoglobine du cobaye cristallise facilement, tandis que celle du lapin, au contraire, très difficilement. Chez l'homme adulte, selon Amantea [14], l'oxyhémoglobine n'est pas cristallisable, tandis que l'hémoglobine réduite cristallise en cristaux rectangulaires. Chez le nouveau-né, à côté de ces cristaux apparaissent à leur périphérie des cristaux en forme de longues aiguilles, ce qui conduit l'auteur à admettre des diverses hémoglobines selon l'âge. Ajoutons que, par contre, dans plus de 200 cas de maladies du sang, l'auteur n'a pas trouvé des différences appréciables.

Citons encore, à ce propos, les travaux de Perrier et Janelli [15], qui ont établi des différences cristallographiques chez l'homme, entre la race noire (système monoclinique), et la race blanche (système rombique), ainsi qu'entre l'adulte et le nouveau-né. Pareillement, Nicoletti [16] trouve des différences entre l'hémoglobine de l'adulte et du nouveau-né, assez caractéristiques pour être employées en médecine légale. De même, Perrier et Janelli [15], étudiant la cristallisation de l'hémoglobine des animaux hybrides, n'ont pas pu retrouver chez ceux-ci la forme cristalligraphique qu'on trouve chez leurs parents. Nous

devons encore observer qu'on a trouvé des variétés cristallographiques différentes même chez le même individu. Ainsi, pour certains animaux, Reichert et Brown constatent, pendant la progression de la cristallisation de l'hémoglobine, l'apparition de trois formes différentes de cristaux dénommés cristaux α, β et λ.

Toutefois, malgré ces grandes variations d'une espèce à l'autre, le système cristallographique ne peut à lui seul caractériser l'hémoglobine d'une espèce, car, contrairement à ce qu'on a vu jusqu'à présent, celle-ci peut cristalliser dans le même système chez deux espèces différentes ; ainsi, d'après les travaux cités de Perrier et Janelli, les hémoglobines réduites du chat et du nouveau-né seraient identiques de ce point de vue.

Propriétés optiques.

Nous devons concéder que les progrès réalisés, sur la constitution chimique des pigments respiratoires et de l'hémoglobine en espèce, sont en bonne partie redevables à l'analyse spectrale.

De plus, on a pu, grâce à cette méthode, étudier la présence et la diversité de ces corps, même dans le microcosmos intracellulaire, avec des résultats aussi fertiles que ceux obtenus en astronomie par l'analyse spectrale des astres.

Rappelons que l'hémoglobine, ainsi que les divers hæmochromogènes, ont en apparence un même spectre d'absorption, caractérisé par la présence de deux bandes d'absorption, α et β, situées entre les lignes D et E du spectre. Mais déjà, en 1876, Sorby [17] notait des différences dans la position des bandes α et β chez les diverses classes d'animaux, qui furent contestées, et puis complètement oubliées. Par la suite, de grands progrès ont été faits dans cette direction, grâce aux travaux de Hüffner, Bohr et, récemment, grâce à ceux de Vlès [18] et de Barcroft avec ses collaborateurs [19]. Ces derniers ont réussi à préciser les différences spectrales minimales, mais caractéristiques, existant entre les diverses hémoglobines étudiées, en comparant l'intervalle qui sépare la bande α du spectre d'absorption de l'oxy et celle de la carboxyhémoglobine, intervalle qu'ils ont dénommé « span » et qui s'exprime en unités Angström Å. Ainsi, pour l'homme, la position de la bande α de spectre de l'oxyhémoglobine, exprimée en unités Angström, est Å = 5769 ; celle de la carboxyhémoglobine est de Å = 5709 ; la différence de ces deux bandes ou « span » est de 60 Å.

L'exacte position de ces bandes a été déterminée par le spec-

troscope de réversion de Hartridge, ou bien, spectrophotographiquement, par la détermination de la zone d'absorption maxima de la bande, à l'aide du densitimètre.

De cette manière, on a pu mettre en évidence des différences spectrales, nettes, non seulement chez les diverses espèces animales, mais même chez le même sujet, soumis à des conditions particulières (l'animal étant anémié par des saignées journalières), comme l'ont démontré les travaux de l'un de nous, faits en collaboration de K. Stromberger au Laboratoire de Physiologie de Cambridge [20].

Point isoélectrique.

Celui-ci est une autre caractéristique de l'hémoglobine assez peu étudiée jusqu'à présent. L'hémoglobine, étant une chromoprotéine conjuguée, se comporte en solution de la façon d'un ampholyte et doit, par conséquent, posséder un point isoélectrique. La nature ampholytique de l'hémoglobine a été prouvée et soutenue par Michaelis et ses collaborateurs, Takahashi, Davidsohn, ainsi que par T.-R. et W. Parsons, par Van Slyke, Campbell et Poulton. Mais, à cause des méthodes employées, des difficultés techniques, et à cause de la complexité chimique de cette substance, qui serait, d'après Parsons [21], un ampholyte colloïdal polyvalent, à cinq radicaux d'acidités différentes, les résultats obtenus sont insuffisants et assez variables.

Si nous nous limitons aux déterminations du point isoélectrique faites sur les solutions d'hémoglobine pure, ou tout au plus sur des solutions d'hémoglobine obtenues par l'hémolyse des globules rouges, les résultats sont encore moins nombreux.

Voilà quelques données à ce sujet :

Le point isoélectrique de l'hémoglobine pure de cheval, déterminé par Van Slyke et ses collaborateurs [22], correspond à un *p*H de 6 pour l'oxyhémoglobine et de *p*H = 6,74 pour l'hémoglobine réduite. Pour l'hémoglobine pure de mouton, les déterminations, faites il y a vingt ans par Michaelis et Takahashi [23], donnaient comme chiffre un *p*H 6,6-6,8; Campbell et Poulton [24], déterminant le point isoélectrique par une méthode indirecte, donnent le chiffre de *p*H = 6,98. Chez l'homme, J. Glass [25] a trouvé, travaillant au laboratoire de H. Zondek, sur des solutions d'hémoglobines obtenues par l'hémolyse des globules rouges, des valeurs comprises entre un *p*H = 5,95-6,40, et l'auteur insiste sur le fait que le point isoélectrique varie d'un sujet à l'autre, entre

les limites citées. De plus, dans certains cas, le point isoélectrique n'a pas pu être nettement déterminé, ce qui amène l'auteur à la conclusion de *l'existence d'une zone et non pas d'un seul point isoélectrique*, chose déjà soutenue d'ailleurs par Michaelis et Davidsohn [26], et qui, tout récemment, vient d'être envisagée comme un problème d'ordre général dans l'étude sur les colloïdes par Kopacewski [27].

Ajoutons enfin que, d'après J. Glass, cette zone varie, dans la maladie de Basedow, entre *p*H 6,10-6,55.

Les recherches fort intéressantes, faites en 1931 par Geiger [28], tendent aussi à confirmer l'existence non pas d'un point, mais bien d'une zone isoélectrique. De plus, il est parvenu à mettre en évidence par l'électrocataphorèse, dans les solutions d'hémoglobines de certains animaux et même de l'homme, l'existence, à un *p*H donné, de deux hémoglobines, l'une portant une charge négative et migrant vers l'anode (hémoglobine A), l'autre portant une charge positive migrant vers la cathode (hémoglobine B). Ces faits conduisent les auteurs à la conclusion de l'existence d'un mélange de deux hémoglobines, auquel serait due l'existence de la zone isoélectrique.

Enfin les travaux de Straub et Gollwitzer [29] donnent le point isoélectrique d'une série d'animaux :

Vache	*p*H = 6,78
Lapin	» = 6,75
Porc	» = 6,43
Chien	» = 6,42
Mouton	» = 6,71
Chèvre	» = 6,40
Cheval	» = 6,68
Homme	» = 6,67
Cobaye	» = 6,66

On constate, une fois de plus, la variabilité des données concernant cette « constante » de l'hémoglobine.

Affinités chimiques envers l'oxygène et l'oxyde de carbone.

Sur ce point, les progrès réalisés par de nombreuses recherches sont de beaucoup les plus avancés, car grâce aux travaux remarquables d'A.-V. Hill [30] et d'Adair [31], nous connaissons aujourd'hui les lois physiques qui régissent ces phénomènes, ainsi que leurs expressions mathématiques.

On peut étudier séparément : 1° l'affinité de l'hémoglobine

pour le CO ; 2° l'affinité envers l'O^2, ainsi que l'affinité pour un mélange de ces deux gaz.

L'affinité envers le CO a été, pour la première fois, bien étudiée par Douglas et Haldane [32], et leurs premières recherches ont démontré la variation de l'affinité de l'hémoglobine envers le CO d'une espèce animale à l'autre, telle que l'homme et la souris, et même des variations d'affinité entre les individus de la même espèce.

Quant à l'*affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène*, elle a été étudiée à deux points de vue : 1° au point de vue de la capacité spécifique de l'hémoglobine — qui dépend de la relation qui existe entre l'oxygène et le fer de celle-ci, 1 gramme de Fe fixant 401 centimètres cubes d'O^2 — et qu'on exprime habituellement par la quantité maxima de centimètres cubes d'oxygène fixée à la température du laboratoire et à la pression atmosphérique par 100 centimètres cubes de sang, et 2° au point de vue de la variation de l'oxygène fixée par rapport à la pression de ce gaz, exprimée d'habitude par la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Ces courbes sont en général identiques avec celles de la carboxyhémoglobine, et varient pour chaque individu entre des limites biologiques assez étroites, caractérisant l'espèce et variant de l'une à l'autre.

Citons, à ce propos, toute une série de travaux démontrant la diversité des courbes de dissociation des divers animaux: pigeon, bœuf (Hasselbalch [33]), canard, pigeon, oie (Wastl et Leiner [34]), crocodile (Dill, Edwards [35]), amphiuma (W. Scott [36], tortue (Southworth [37]), poissons (Jolyet, Hall [38], Wastl [39], Krogh [40]), vers (Redfield [41]).

Enfin, l'*affinité de l'hémoglobine, envers un mélange contenant du CO et de l'O^2, varie très nettement d'une espèce à l'autre.*

Ainsi, si l'équation

$$Hb\,CO + O^2 \rightleftharpoons CO + Hb\,O_2$$

représente l'équilibre entre les combinaisons du CO et de l'O^2 avec l'hémoglobine, la constante K de cet équilibre est représentée par $\frac{Hb\,CO}{Hb\,O_2} = K.\frac{CO}{O_2}$.

$$K = \frac{O^2}{CO} \times \frac{Hb\,CO}{Hb\,O_2},$$

ou K varie de 150-560, et signifie que si le rapport $\frac{Hb\,CO}{Hb\,O_2}$ est

égal à l'unité, c'est-à-dire s'il existe des quantités égales d'oxy et de carboxyhémoglobine, la valeur K devient égale à $\frac{O_2}{CO}$.

Dans le cas de l'homme K = 550, ce qui veut dire qu'il y aura égalité entre les quantités d'oxy et de carboxyhémoglobine lorsque le rapport des gaz de la phase gazeuse $\frac{O^2}{CO}$ sera égal à 550, en d'autres mots lorsqu'il y aura 550 fois plus d'O^2 que de CO, ce qui explique que l'affinité de l'hémoglobine humaine pour le CO est 550 fois plus grande que celle pour l'O_2.

K est donc un indice de l'affinité de l'hémoglobine pour le CO par rapport à celle pour l'O^2; K indique *combien de fois l'affinité de l'hémoglobine pour le CO est plus grande que pour l'O^2*.

Au point de vue pratique, K indique la facilité avec laquelle un animal, soumis à un mélange toxique d'O^2 et de CO, peut s'empoisonner. Ainsi le lapin, pour qui K est approximativement égal à 150, s'empoisonnera beaucoup plus difficilement que l'homme dont K = 550.

Des divers facteurs analysés jusqu'à présent, il ressort que l'étude des affinités chimiques est la plus fertile au point de vue de la différentiation des qualités de l'hémoglobine, grâce à la précision à laquelle l'exacte connaissance des lois qui régissent ces affinités nous a conduits.

Parmi les propriétés chimiques de l'hémoglobine qui paraissent plaider en faveur de sa diversité, mentionnons encore : la vitesse de dénaturation de celle-ci en présence d'une solution N/4 de soude caustique, appréciée par le temps nécessaire à la disparition de la bande α de l'oxyhémoglobine.

Ainsi, Krüger et Bischoff [42] ont noté des différences appréciables entre l'hémoglobine du nouveau-né et celle de l'adulte, laquelle se transformerait 100 à 150 fois plus vite. Pareillement, ils ont trouvé des différences entre l'hémoglobine de l'homme et de la femme pendant la grossesse, ainsi qu'entre diverses espèces animales.

Plus précises à ce point de vue sont les recherches de Haurowitz [43] qui a donné même des courbes représentant la quantité d'hémoglobine scindée par rapport au temps.

De ces recherches, il conclut, en dehors d'une variation spécifique entre l'hémoglobine de l'homme et celle des diverses espèces animales, à l'existence chez le nouveau-né d'un mélange d'hémoglobines formé par 20 % d'hémoglobine rapidement altérable

comme celle de l'adulte, et par 80 % de celle de beaucoup plus résistante et spécifique du nouveau-né.

Nous passerons sous silence d'autres propriétés physico-chimiques comme : le pouvoir rotatoire, l'indice de réfraction, la tension superficielle, la conductibilité électrique, le potentiel oxydo-réducteur, etc., car les recherches sont encore insuffisantes et, par conséquent, ne peuvent nous aider dans le but que nous nous sommes proposé.

Rappelons encore *l'extrême solubilité de l'hémoglobine* qui varie, comme toutes les autres propriétés, d'une espèce à l'autre et qui est d'autant plus grande qu'elle est plus difficilement cristallisable [44].

Citons encore, pour terminer, une propriété biologique de l'hémoglobine, par laquelle on pourrait différencier les diverses espèces d'hémoglobines selon leur pouvoir, antigénique spécifique. Cette propriété antigénique, donnant naissance surtout à des anticorps précipitants, a été attribuée, par Hectoen, Schulhof, Ishikawa et Sakurabayoshi [45], à la componante *globine*.

⁂

Après avoir ainsi étudié séparément les principales propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine, tâchons de voir si la variation d'une de ces propriétés s'accompagne d'une variation concomitante des autres.

1° Ainsi, Barcroft et ses collaborateurs [19] montrèrent, en 1925, l'étroite relation qui existe entre la variation du « span » (différence en unités Angström entre la bande α de l'oxy et de la carboxyhémoglobine) et celle de la valeur K constante de dissociation de l'équation $CO\,Hb + O_2 \rightleftharpoons CO + Hb\,O_2$ (voir page 252).

Si, au lieu de K, on emploie son logarithme, la relation de celui-ci au « span » devient linéaire, c'est-à-dire que *les variations spectrales de l'hémoglobine s'accompagnent de variations parallèles dans l'affinité chimique de celle-ci envers un mélange d'*O^2 *et de* CO.

2° D'autre part, en 1927, l'un de nous, avec Stromberger [20], a démontré, chez le lapin normal et anémique, des variations dans l'affinité de l'hémoglobine pour $l'O^2$ (abaissement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine) s'accompagnant de variations spectrales.

3° En 1931, Gaiger [28] a démontré que les deux différentes

hémoglobines séparées par la cataphorèse, et ayant des points isoélectriques différents, diffèrent pareillement par leur affinité pour l'oxygène. Ainsi, pour une pression de 10 mm. Hg. d'O^2, l'hémoglobine A, migrant vers l'anode, est saturée à 45 %, tandis que l'hémoglobine B, migrant vers la cathode, l'est à 85 %.

Conclusions.

Des recherches citées plus haut, il ressort que la variation d'une seule des propriétés de l'hémoglobine s'associe réellement à la variation des autres propriétés. Les récents travaux de Tadokoro et de ses collaborateurs [46] ont justement porté sur l'étude de la variation concomitante de plusieurs de ces propriétés.

On devait d'ailleurs s'attendre à ce fait, car la variation d'une des propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine doit souvent avoir sa cause dans une modification structurale de celle-ci, d'où il résulte la modification de toutes les autres propriétés étudiées.

De la totalité des travaux cités, il résulte que l'ensemble des propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine varie infiniment dans le règne animal, d'une espèce à l'autre, d'un individu à l'autre et même chez le même individu.

Or, d'après la définition donnée au début de cette étude, nous avons appelé qualité de l'hémoglobine l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques.

Mais celles-ci étant infiniment variables, comme nous venons de le voir, il s'ensuit qu'il existe une tout aussi grande variation de la qualité de l'hémoglobine.

Le but de notre travail sera justement d'exposer ces variations qualitatives connues en physio-pathologie clinique.

Mais, avant de pénétrer dans ce domaine, nous devons encore faire quelques remarques concernant les propriétés physico-chimiques, caractérisant l'hémoglobine et que nous venons d'analyser.

En chimie, tout corps s'identifie par les constantes de ses propriétés. Le but de cette analyse fut justement de fixer aussi, pour l'hémoglobine, les constantes de ses diverses propriétés physico-chimiques, afin de mieux pouvoir préciser et individualiser le composé assez complexe qu'est l'hémoglobine.

Or, comme nous venons de le voir, au lieu d'arriver à des chiffres invariables pour chacune d'entre elles, nous constatons

au contraire la variabilité entre certaines limites de ces « constantes ».

Ainsi, pour récapituler brièvement les faits, disons que, des travaux entrepris sur l'hémoglobine, il ressort :

1° Que son poids moléculaire oscille entre 67-68.000.

2° Que la formule structurale varie selon la componente globine.

3° Qu'il existe divers systèmes de cristallisation de l'hémoglobine.

4° Que l'affinité chimique pour l'oxygène et l'oxyde de carbone est extrêmement variable.

5° Qu'il n'existe pas un point isoélectrique, mais une zone isoélectrique.

6° Qu'enfin, toutes les autres propriétés varient largement d'un individu à l'autre et même chez le même sujet.

Nous sommes ainsi naturellement amenés à nous demander à quoi tiennent les variations de ces propriétés ?

Sont-elles dues à une variation de la composition chimique de l'hémoglobine, c'est-à-dire sont-elles, selon l'expression de Barcroft [47], dues à des variations de vraie spécificité de cette substance, ou bien devons-nous admettre qu'étant constituée par un mélange de plusieurs sortes d'hémoglobines, la variation de ces propriétés serait due à la proportion variable dans laquelle celles-ci se trouveraient dans le mélange ?

L'hypothèse que l'hémoglobine serait formée par un mélange de corps semblables trouve une frappante analogie en chimie générale, où on a pu démontrer que certains éléments étaient formés d'un mélange de différents corps à poids moléculaires différents, mais très rapprochés et qu'on a nommés *isotopes*.

D'ailleurs, même parmi les hæmochromogènes, Keilin a découvert, en 1925, le cytochrome qui paraît, d'après son spectre d'absorption, être formé par un mélange de quatre hæmochromogènes différents.

De plus, les recherches faites sur l'hémoglobine, elles-mêmes, tendent à démontrer l'existence d'un mélange.

C'est ainsi que Reichert et Brown ont trouvé que l'hémoglobine du pavian cristallise en trois formes différentes (cristaux α, β et λ).

Gaiger [28] a pu démontrer par l'électro-cataphorèse l'existence, dans le sang des divers animaux et de l'homme, de deux hémoglobines A et B.

L'existence d'une zone isoélectrique [26] [27] plaide aussi for-

tement en faveur d'un mélange de plusieurs hémoglobines, ainsi que les résultats obtenus par la méthode de dénaturation par le Na OH [42] [43].

Mais n'importe quelle soit la solution de ces problèmes (variations de vraie spécificité ou bien l'existence de mélanges d'hémoglobines différentes), les propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine restent extrêmement variables, ce qui veut dire que sa qualité varie dans la même mesure.

***

Pour l'étude physio-pathologique des variations qualitatives de l'hémoglobine, on doit se demander à juste titre quelle est la propriété qui la caractérise le mieux.

Ce ne serait assurément pas l'étude cristallographique, car la forme de cristallisation de l'hémoglobine ne peut pas individualiser l'espèce et moins encore l'individu; de plus, le comportement biologique de celle-ci est toujours lié à l'état de solution de cette substance, les cristaux n'étant qu'un aspect différent qui apparaît *in vitro* et *post mortem*.

Ce ne serait pas non plus l'étude du point isoélectrique, de technique si délicate et sur laquelle pèse le poids de nombreuses critiques théoriques; ni encore l'étude spectroscopique, fort utile surtout dans l'analyse chimique et la détermination des divers hæmochromogènes.

Par contre, l'étude des affinités chimiques de l'hémoglobine, et surtout celle de son affinité envers l'oxygène représentée graphiquement par la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, nous paraît cadrer le mieux avec le but que nous nous sommes proposé.

En vérité, l'étude de cette propriété de l'hémoglobine présente sur toutes les autres de nombreux avantages; comme nous l'avons vu déjà, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène peut s'exprimer graphiquement par la courbe de dissociation. Celle-ci est caractéristique pour chaque espèce et varie suivant sa forme et sa position d'un individu à l'autre, et même chez le même individu dans divers états.

De plus, on a trouvé, comme nous le verrons bientôt plus amplement, les lois mathématiques qui expriment l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine. En plus de l'équation de ce phénomène, on peut déduire la valeur d'une constante k qui traduit

en chiffre les innombrables variations qualitatives de l'hémoglobine.

Mais ce qui fait la haute valeur de l'étude de cette propriété, c'est qu'avec son aide nous pénétrons même dans cet essentiel problème qu'est le comportement biologique de l'hémoglobine.

En effet, en étudiant la courbe de dissociation de l'hémoglobine, nous étudions la fonction même qu'elle remplit dans l'organisme, qui est celle d'un vecteur d'oxygène, le rôle même pour lequel elle s'est créée.

Nous sommes ainsi amenés à connaître les admirables adaptations auxquelles elle se plie, afin de satisfaire les nécessités énergétiques des diverses formes de vie.

C'est la quintessence des fonctions de l'hémoglobine que nous étudions donc par ce critérium physiologique, et ceci constitue, selon nous, la plus importante des propriétés qui pourraient caractériser sa qualité.

II

LA COURBE DE DISSOCIATION DE L'OXYHÉMOGLOBINE COMME CRITÉRIUM DE LA QUALITÉ DE L'HÉMOGLOBINE

Nous passerons maintenant à l'analyse de ce critérium physiologique que nous avons choisi comme exprimant le mieux la qualité de l'hémoglobine.

Nous dirons, dès maintenant, que la courbe de dissociation des divers états physio-pathologiques a été établie sur le sang total et non pas sur des solutions d'hémoglobine pure. De cette façon, on a étudié l'hémoglobine contenue à l'intérieur du globule rouge, donc soumise aux interactions entre le plasma et le contenu globulaire.

Capacité spécifique.

Le point de départ des recherches concernant la courbe de dissociation a été le problème de l'union de l'hémoglobine à l'oxygène : à savoir si cette combinaison est une réaction strictement chimique, c'est-à-dire si cette réaction obéit à la loi des

proportions définies; si, en d'autres mots, l'union de l'hémoglobine à l'oxygène se fait suivant des quantités définies.

L'impossibilité d'obtenir une hémoglobine absolument pure a fait diriger, au début, les recherches vers cette portion de sa molécule dans laquelle réside son pouvoir de combinaison à l'oxygène, et qui est l'atome de fer. Le résultat de ces recherches fut d'avoir déterminé la quantité d'oxygène fixée par le fer de l'hémoglobine.

Cet équivalent est d'une molécule d'oxygène pour un atome de fer, ou, exprimé en poids, 55,84 Fe se combinent à 32 O^2, ce qui revient à 401 centimètres cubes d'oxygène pour 1 gramme de fer.

C'est, comme on le voit, une réaction en proportions définies entre l'oxygène et le fer de l'hémoglobine, et qu'on a désignée sous le nom de *capacité spécifique en oxygène de l'hémoglobine.*

Cette capacité spécifique est aussi désignée par *capacité totale en oxygène,* qui est le volume maximum d'oxygène, réduit à O° C. et 760 mm. Hg., que 100 centimètres cubes de sang peuvent fixer à une pression d'oxygène équivalente à celle que ce gaz a dans l'air atmosphérique et à la température du laboratoire.

Chez l'homme, un sang normal, contenant 100 % d'hémoglobine, d'après Sahli, équivalant à 14 grammes %, fixe dans ces conditions, approximativement, 20 centimètres cubes d'oxygène, et ce volume est directement proportionnel à la quantité d'hémoglobine.

Ainsi, la capacité spécifique ou totale d'un sang anémique fixera moins d'oxygène, tandis qu'au contraire, un sang polyglobulique en fixera davantage, mais toujours en parfaite concordance avec cette loi des proportions définies.

Mais si on rapproche de cette notion de capacité spécifique le fait bien connu que l'hémoglobine porte dans la circulation, et surtout dans le sang veineux, une charge beaucoup plus réduite d'oxygène que celle qu'elle pourrait supporter, l'hypothèse de l'intervention d'autres facteurs modifiant cette charge devient nécessaire. Parmi ceux-ci, disons-le tout de suite, la pression partielle en O^2 du sang est le facteur principal qui influence la charge en oxygène de l'hémoglobine; en d'autres mots, avec la variation de la tension en O^2 s'exerçant sur le sang et l'hémoglobine, celle-ci fixera des quantités variables d'oxygène sous forme d'oxyhémoglobine.

La relation qui existe entre le facteur pression d'oxygène, et la charge en ce gaz de l'hémoglobine, s'exprime graphiquement par la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Obtention de la courbe de dissociation.

Voyons maintenant la façon dont on peut pratiquement obtenir une pareille courbe. Dans ce but, on utilise une série de tonomètres (réservoirs en verre, d'une forme spéciale et d'une capacité approximative de 250 centimètres cubes remplis d'une atmosphère artificielle d'O_2, CO^2 et d'Az.

L'oxygène est introduit à des pressions croissantes, depuis 0 mm. Hg. jusqu'à 160 mm. Hg. ; cette dernière est la pression partielle que l'oxygène possède dans l'atmosphère ($160 = \frac{760 \times 20{,}93}{100}$). Le volume de CO_2 est constant dans tous les tonomètres et est calculé de façon à exercer une tension de 40 mm. Hg. L'azote n'est introduit que pour égaler la tension des gaz des tonomètres jusqu'à 760 mm. Hg.

On introduit ensuite, dans chaque tonomètre, 3 centimètres cubes de sang total défibriné et fluoré, et l'on agite au bain-marie à 37,5° C. pendant vingt minutes, temps nécessaire à l'établissement d'un équilibre entre la pression partielle de l'oxygène des tonomètres et l'hémoglobine du sang.

Cet équilibre entre la phase gazeuse et liquide s'établit de la manière suivante :

1° L'oxygène se dissout dans le plasma :

a) Suivant le coefficient de solubilité de Bohr « α », qui est égal à 0,022 cc. pour le sang total à 38° C. (c'est-à-dire qu'à cette température, 1 centimètre cube de sang total, soumis à une tension en O^2 de 760 mm. Hg., dissout 0,022 cc. d'O^2).

b) Et proportionnellement à sa pression partielle « p », suivant l'expression

$$V = \alpha \times \frac{p}{760}.$$

Ainsi, par exemple, le volume V d'O^2, dissous par 1 centimètre cube de sang total à 38° C., et soumis à une pression partielle, en O^2, de 100 mm. Hg., tension équivalant à la tension en O^2 de l'air alvéolaire, sera

$$V = 0{,}022 \times \frac{100}{760} = 0{,}0029.$$

Donc, 100 centimètres cubes de sang artériel sortant des alvéoles contiendront 0,29 cc. d'O^2, sous forme dissoute dans le plasma.

2° Le gaz dissous dans le plasma se met ensuite en équilibre avec l'hémoglobine contenue dans le globule rouge.

On examine et détermine ensuite :

1° A l'aide de l'appareil de Barcroft ou de Van Slyke, *la quantité,* exprimée en centimètres cubes, *d'oxygène fixé* par le sang

des tonomètres, et qu'on rapporte ensuite à 100 centimètres cubes de sang total.

2° A l'aide de l'appareil de Haldane, la *pression partielle* en O^2 de chaque tonomètre.

Nous obtenons de cette façon, d'une part les *volumes* d'O^2 que l'hémoglobine de chaque tube a fixés, et d'autre part la *pression partielle* en O^2 des tonomètres, à laquelle s'est effectuée cette fixation de l'oxygène sous forme d'oxyhémoglobine.

Afin de comparer ces deux séries de valeurs, jetons un regard sur la planche I, *A*, où est représentée d'une manière schématique la série des tonomètres qui sont échelonnés suivant les volumes, donc suivant les pressions progressivement croissantes d'oxygène qu'ils contiennent, — la droite *D* représentant la variation de ces volumes, donc de ces pressions partielles en O^2, et la courbe *C* la variation des volumes d'O^2 fixée sous forme d'oxyhémoglobine par le sang contenu à l'extrémité inférieure effilée de chaque tonomètre.

En comparant ces deux lignes, on constate :

1° Qu'avec l'augmentation de la pression partielle en O^2 (droite *D*), les volumes d'O^2 fixés augmentent pareillement (courbe *C*).

2° Qu'il n'existe pas de parallélisme entre la variation de ces deux valeurs.

Si on transporte ces deux séries de valeurs sur un système de coordonnées rectangulaires, les pressions partielles en O^2 sur l'axe des xx', et les volumes d'O^2 correspondants, fixés sous forme d'oxyhémoglobine, sur l'axe des yy', on obtient une courbe analogue à la courbe *C* de la planche I, *A*, et dont chaque point représente le comportement particulier de l'hémoglobine envers l'oxygène à une pression donnée.

On obtient, de cette manière, une courbe dont chaque point représente le volume absolu d'oxygène fixé par 100 centimètres cubes de sang à une pression partielle en oxygène donné. Cette courbe, représentée dans la planche I, *B*, est la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

On peut aussi considérer cette planche I, *B*, comme n'étant que la partie inférieure de la planche I, *A*, ne représentant donc que les parties effilées des tonomètres, avec cette différence que les parties effilées sont plus allongées et en plus grand nombre, afin d'avoir une gamme des pressions en O^2 plus serrée, de 10 en 10 mm. Hg., au lieu d'une de 20 en 20 millimètres, comme dans la planche I, *A*.

Cette courbe représente donc, comme nous venons de le voir, les variations absolues des volumes d'O^2 d'un sang à capacité totale de 20 centimètres cubes d'O^2 pour 100 centimètres cubes de sang.

Il en résulte que les courbes de dissociation, représentant les mêmes variations absolues des volumes d'O^2 d'un sang à capacité totale de 30 centimètres cubes (polyglobulie), ou d'un sang à capacité totale de 10 centimètres cubes (anémie), ne seront nullement superposables et comparables.

Si, au contraire, au lieu de placer sur l'axe des *yy'* les volumes absolus d'O^2, on place la saturation, ou le pourcentage de saturation en oxyhémoglobine (Hb O^2), on obtient des courbes superposables et comparables, car, dans ce cas, on considère *les capacités spécifiques* ou totales de ces divers états égales entre elles et égales à 100.

On dénomme saturation en oxygène ou en oxyhémoglobine (Hb O^2), le volume d'O^2 que l'hémoglobine fixe à une pression donnée, par rapport au volume maximum d'O^2 qu'elle pourrait fixer (capacité spécifique ou totale en O^2).

Le pourcentage de saturation en O^2 ou en Hb O^2 n'est que ce même rapport, rapporté à une capacité totale de 100.

Ainsi, par exemple, un sang qui, à une pression donnée, fixe 15 centimètres cubes d'O^2 %, et qui a une capacité spécifique de 20 centimètres cubes %, aura une *saturation*, en O_2 ou en Hb O^2, de $\frac{15}{20} = 0{,}75 = 3/4$.

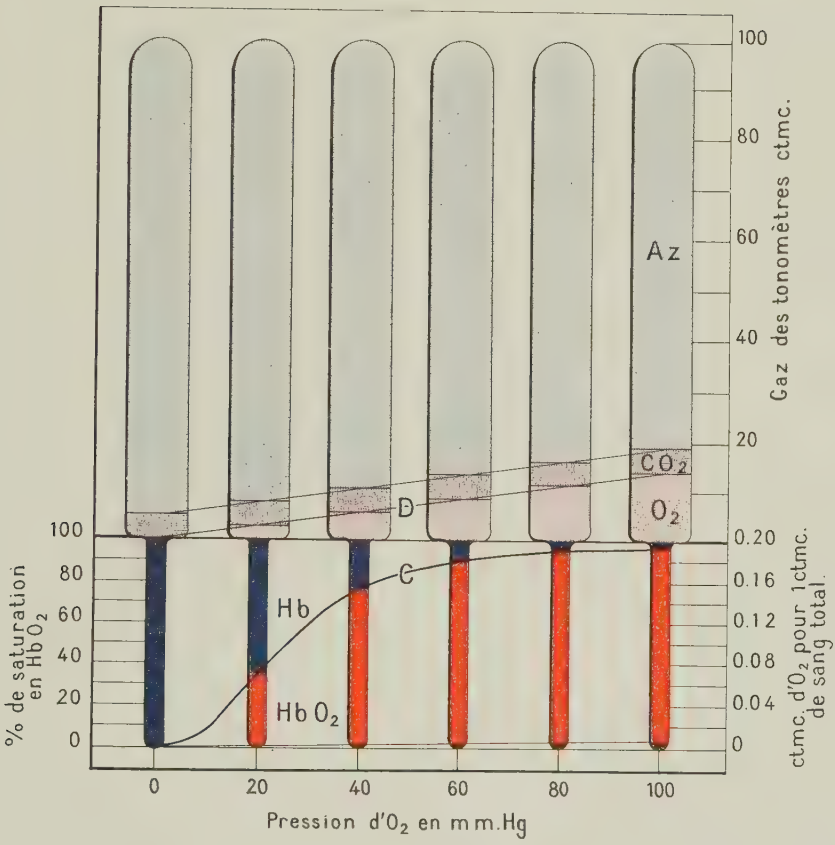
Donc, 3/4 de son hémoglobine seront sous forme d'oxyhémoglobine et 1/4 sous forme d'hémoglobine réduite. Si, au lieu de 20 centimètres cubes, on considère sa capacité totale égale à 100, *le pourcentage de saturation sera* $\frac{15}{20} \times 100 = 75$, ou bien de $3/4 \times 100 = 75$, ce qui veut dire que 75 % de son hémoglobine seront sous la forme Hb O_2, et 25 % sous la forme Hb.

Dans la planche I, *B*, nous avons représenté, sur l'axe des *yy'*, les deux modes de notations : à gauche, le pourcentage de saturation en O^2, et à droite, en regard de chaque saturation, les valeurs absolues en centimètres cubes d'O^2 % d'un sang à capacité spécifique de 20 centimètres cubes.

Voilà donc comment, par un artifice, on obtient des courbes absolument comparables, ce qui nous servira ultérieurement dans l'appréciation des variations qualitatives de l'hémoglobine.

ARCHIVES ROUMAINES
Tome VI, No 3, 1933

PLANCHE I A
(G. Litarczek et G.-T. Dinischiotu)



MASSON ET Cie, ÉDITEURS

PLANCHE I B
(G. Litarczek et G.-T. Dinischiotu)

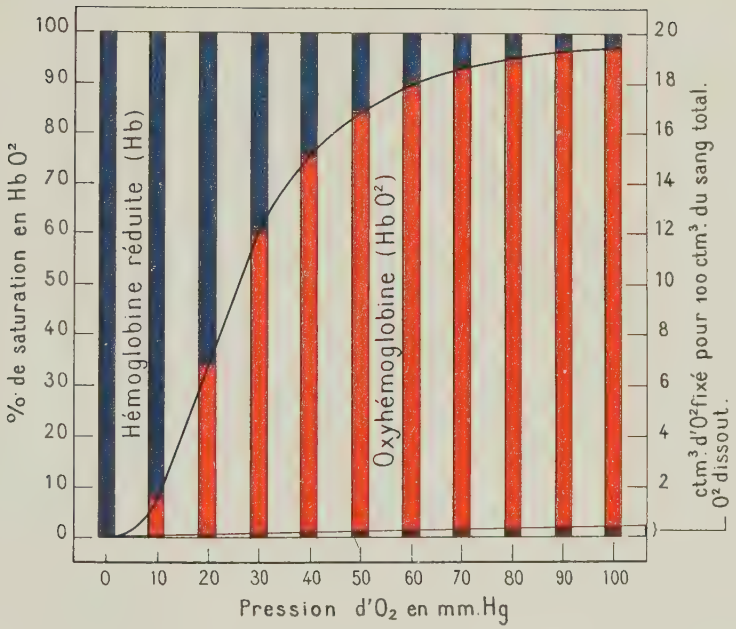
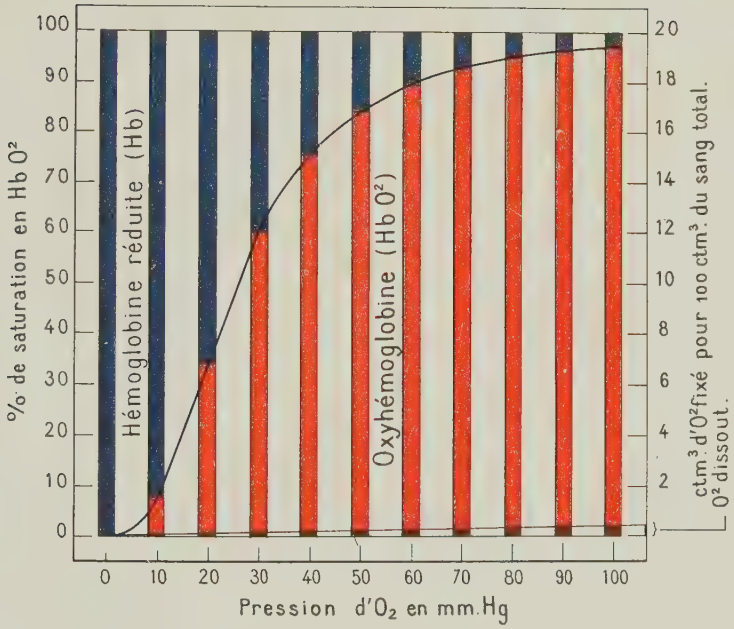


PLANCHE I B
(G. Litarczek et G.-T. Dinischiotu)



Aspect général de la courbe de dissociation.

Comme on le voit dans la planche I, *B*, et mieux encore dans la figure n° 1, le tracé général de la courbe se rapproche de celui d'un *S* allongé, présentant une courte inflexion dans la région des basses pressions en O^2, et une autre beaucoup plus longue vers les tensions plus élevées. Entre ces deux portions se trouve la région escarpée de la courbe où se trouve le point d'inflexion (voir p. 283).

Une partie de cette région escarpée, avec l'inflexion supérieure qui suit, sont les portions de la courbe qui correspondent aux tensions physiologiques en O^2.

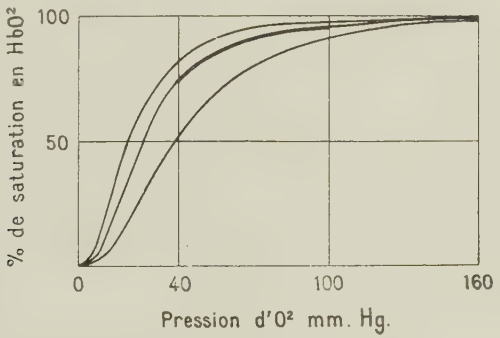


Fig. 1.

Notons encore le fait important qu'à une tension d'O^2 moindre que 160 mm. Hg. (correspondant à celle que l'O^2 a dans l'atmosphère), l'union de l'hémoglobine à l'oxygène n'obéit plus à la loi des proportions définies. C'est seulement pour des pressions au delà de 160 mm. Hg. que cette loi est satisfaite. Pour des pressions inférieures, l'hémoglobine fixe, au contraire, moins d'oxygène que celui correspondant à sa capacité spécifique, et cette union suit une autre loi que la courbe de dissociation exprime, mais dont l'explication précise manque encore.

Néanmoins, nous ne manquons pas d'hypothèse explicative à ce sujet.

Ainsi, pour Ostwald, l'union de l'O^2 à l'hémoglobine serait simplement un phénomène physique d'adsorption, mais cette théorie a été amplement critiquée. Ce sont les théories chimiques de cette union diversement soutenues par Hüffner, Bohr, Hill, Henderson et Adair, qui l'ont emporté.

Pour un sang normal, la zone des pressions comprise approximativement entre 100-160 mm. Hg. d'O^2, au delà de laquelle l'hémoglobine fixe l'oxygène suivant la loi des proportions définies, et en deçà de laquelle cette loi n'est plus vérifiée, pourrait être, par analogie à d'autres phénomènes physico-chimiques, dénommée zone critique de la pression en O^2.

D'après les notions classiques, cette courbe en *S* du sang total diffère de celle d'une solution pure d'hémoglobine qui, d'après les recherches de Hüffner [48], serait une hyperbole rectangulaire.

Les dernières recherches de Forbes et Roughton [49] ont néanmoins démontré que, même les solutions pures d'hémoglobine ont la même forme habituelle de la courbe, c'est-à-dire en *S*, mais d'une forme plus serrée. Ces dernières données sur la courbe de dissociation de l'hémoglobine pure, concernant son inflexion aux basses tensions en O^2, ont pu être obtenues à l'aide de solutions très diluées et en travaillant à des pressions d'O^2 de quelques centimètres de Hg.

Mais, à part ce détail, la forme générale des courbes des solutions d'hémoglobine pure se rapproche de celle d'une hyperbole au niveau des pressions physiologiques en O^2, et comme nous le verrons bientôt, cette hémoglobine à courbe de dissociation en hyperbole est, au point de vue de la décharge en O_2, incompatible avec les pressions en O^2 nécessaires à la vie des mammifères.

L'expression mathématique de la courbe de dissociation et la constante de dissociation K.

Nous nous sommes occupés jusqu'à présent de la courbe de dissociation obtenue par des données expérimentales, mais on est arrivé, par des déductions purement théoriques, à une expression mathématique traduisant la relation entre le pourcentage de saturation en Hb O^2 et la pression en O^2 à laquelle cette saturation s'est produite, et dont la courbe coïncide presque entièrement avec celle obtenue par la détermination expérimentale d'une série de points.

Nous sommes redevables des connaissances que nous possédons à ce sujet aux remarquables travaux de Hüffner, A.-V. Hill et Adair.

L'équation donnée par A.-V. Hill, bien qu'assez simple, est néanmoins très rapprochée de la vérité. C'est elle que nous choisirons comme but de nos déductions théoriques. Voilà maintenant le raisonnement à suivre pour arriver à cette équation [50] :

Nous avons vu que le volume d'O^2 fixé par l'hémoglobine, qui

correspond à la saturation en Hb O^2, dépend de la pression de ce gaz, et si nous notons par y le *pourcentage de saturation* en Hb O^2, et par x la *pression de l'oxygène* à laquelle cette saturation s'est effectuée, nous pouvons écrire : y dépend d'x, ou : y est fonction d'x, ou, en symboles mathématiques :

$$y = f(x).$$

Ceci n'est qu'une expression générique reliant x à y par une infinité de solutions possibles.

Pour trouver l'expression réelle qui relie y à x dans notre cas particulier de l'hémoglobine, les auteurs sont partis de la réaction chimique, qui se produit entre l'hémoglobine et l'oxygène, et qui peut s'exprimer de la manière suivante :

$$(1) \quad \text{Hb} + \text{O}^2 \rightleftharpoons \text{Hb O}^2.$$

L'équilibre dynamique de cette réaction est atteint lorsque la vitesse de combinaison de l'hémoglobine réduite (Hb) à l'oxygène (O^2), est égale à celle de décomposition de l'oxyhémoglobine (Hb O^2) en O^2 et en hémoglobine réduite (Hb). Or, suivant la loi de l'action des masses, la vélocité d'une réaction est proportionnelle au produit des concentrations des masses actives réagissantes.

Pour la réaction citée plus haut, l'équilibre sera atteint lorsque le produit des concentrations de l'O^2 [O^2] et de l'hémoglobine réduite [Hb], sera égal à la concentration de l'oxyhémoglobine [Hb O^2] ; ce que l'on peut écrire de la manière suivante :

$$(2) \quad \text{K} \times [\text{Hb}] \times [\text{O}^2] = [\text{Hb O}^2].$$

K est une constante.

Si on remplace, dans l'équation (2), [O^2] par x, [Hb O^2] par y, et [Hb], qui est 100-[Hb O^2], par 100-y, l'équation (2) devient :

$$\text{K}(100-y)\,x = y\ ;$$

et en résolvant l'équation pour y, on obtient :

$$\begin{aligned} y &= 100\,\text{K}x - \text{K}xy, \quad \text{ou} \\ y + \text{K}xy &= 100\,\text{K}x, \quad \text{ou} \\ y(1 + \text{K}x) &= 100\,\text{K}x, \quad \text{d'où} \\ (3) \quad y &= \frac{100\,\text{K}x}{1 + \text{K}x}. \end{aligned}$$

Mais si, d'après A.-V. Hill, nous admettons que l'hémoglobine n'intervient dans cette réaction que sous forme d'agrégats de molécules, et que n soit la moyenne du nombre des molécules contenues dans ces agrégats de différentes grandeurs, l'équation (1) devient :

$$_n\mathrm{Hb} + {}_n\mathrm{O}^2 \rightleftharpoons \mathrm{Hb}_n\,\mathrm{O}_n^2,$$

et y de l'équation (3) deviendra, à son tour :

$$(4)\quad y = \frac{100\mathrm{K}\,x^n}{1+\mathrm{K}\,x^n}, \qquad \text{ou bien} \quad y = \frac{100\,x^n}{1/\mathrm{K}+x^n} \quad (4').$$

D'après A.-V. Hill, $n = 2$; pour nos courbes, nous avons employé $n = 2{,}5$.

Avec l'équation citée plus haut (4), déduite théoriquement, on peut construire une courbe presque entièrement superposable à celle tracée par plusieurs points déterminés expérimentalement, à condition que la valeur K, constante de l'équation de plus haut, soit exactement connue.

Puis en donnant à x, de l'équation (4), diverses valeurs et en calculant, moyennant cette même équation, pour chaque valeur d'x, la valeur correspondante d'y, on obtient les deux séries de valeurs qui fixent la position des divers points de la courbe.

Quant à la valeur K, on l'obtient :

1° En résolvant l'équation (4) pour K de la manière suivante :

$$y = \frac{100\,\mathrm{K}x^n}{1+\mathrm{K}\,x^n}, \quad \text{ou}$$
$$y + y\mathrm{K}x^n = 100\,\mathrm{K}x^n, \quad \text{ou}$$
$$y = \mathrm{K}x^n\,(100\text{-}y), \quad \text{d'où}$$
$$(5)\quad \mathrm{K} = \frac{y}{x^n(100\text{-}y)}.$$

Pour faciliter les calculs, on utilise de préférence le logarithme de cette équation :

$$\log.\,\mathrm{K} = \log.\,y - [n\log.\,x + \log.\,(100\text{-}y)].$$

2° Et en remplaçant ensuite, dans l'équation (5), x et y par leurs valeurs trouvées, expérimentalement, en équilibrant, dans un tonomètre à 38° C., une certaine quantité d'un sang donné à une certaine pression en O^2, x étant la pression en millimètres Hg. de l'oxygène du tonomètre, et y le pourcentage de saturation en oxyhémoglobine du sang examiné à la pression en oxygène trouvée.

La constante K indice de la qualité de l'hémoglobine.

K, constante de l'équation de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine d'A.-V. Hill [voir équation (5)], est une valeur de laquelle dépend la position, et, en une certaine mesure, la forme de la courbe; K est donc un indice numérique des possi-

bilités particulières de charge et de décharge en O^2, de chaque hémoglobine : c'est donc l'indice numérique de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

C'est cet indice numérique que nous avons choisi pour caractériser la qualité de l'hémoglobine dans les divers états physiopathologiques.

Cette valeur de K a été trouvée par l'un de nous, avec Aubert et Cosmulesco [133], variant chez l'homme normal entre

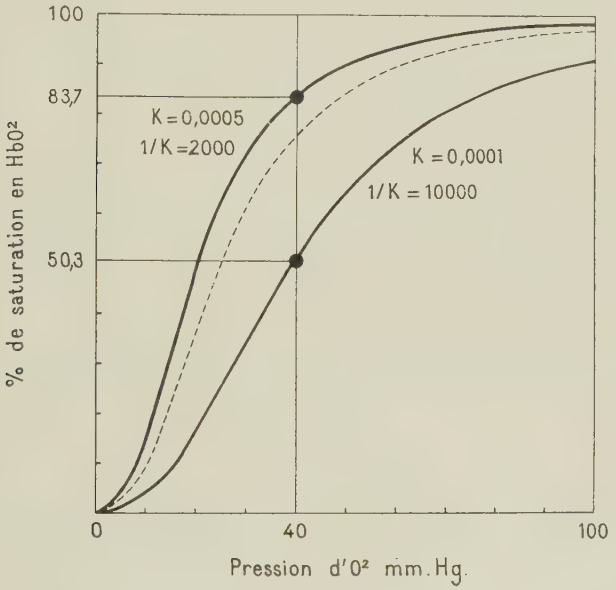


FIG. 2.

0,000282 - 0,000328 (moyenne, 0,000303). Les chiffres de Barcroft [51] oscillent entre 0,000363 et 0,000212 (moyenne, 0,0002818). La valeur K du sang de Barcroft même fut 0,000292, et celle de Douglas et Haldane de 0,000212. Ces valeurs correspondent à une tension de 40 mm. Hg. de CO^2 et à une valeur d'$n = 2,5$.

Une valeur plus élevée de K correspond à une courbe située plus haut, tandis qu'une valeur moindre de K à une courbe située plus bas qu'une courbe normale.

La figure 2 montre le comportement particulier de deux courbes : l'une située plus haut (K = 0,0005) et l'autre située plus

bas (K = 0,0001) que la courbe normale (K = 0,0003) en pointillé.

On remarque que, pour une certaine pression en O^2, disons 40 mm. Hg., l'hémoglobine de la courbe haute est plus saturée en Hb O^2 que celle de la courbe basse, ce qui s'exprime d'habitude en disant *que l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène* d'une courbe haute *est plus forte,* tandis que l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène d'une courbe basse est moindre.

Mais au lieu d'employer cette valeur de K, qui est une fraction de la grandeur de quelques 10 millièmes, nous pouvons employer un chiffre entier plus commode, en utilisant l'inverse de K, c'est-à-dire 1/K.

Les valeur d'1/K, équivalant aux valeurs normales de K, sont comprises entre 3545-3050 (moyenne, 3302).

Une valeur plus grande de 1/K correspond à une courbe plus basse et à une affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène moindre, et une valeur moindre de 1/K, à une courbe plus haute et une affinité plus grande de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Mais il existe encore d'autres manières d'exprimer la constante K, telles que :

$$\log. K, \quad -\log. K, \qquad \text{ou bien par} \quad K \times 10^7.$$

Voilà les équivalents de ces diverses valeurs pour les valeurs normales de K :

$$K = 0{,}000303.$$
$$1/K = 3300.$$
$$\log. K = \bar{4}{,}48144.$$
$$-\log. K = \log. \frac{1}{K} = 3{,}51851.$$
$$K \times 10^7 = 3030.$$

Dans le présent travail, nous n'utiliserons que les valeurs de 1/K.

Le comportement fonctionnel de l'hémoglobine et la courbe de dissociation.

Analysons maintenant le comportement fonctionnel de l'hémoglobine pendant une révolution circulatoire, moyennant la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, laquelle est, comme nous le verrons encore, l'expression de l'admirable adaptation de l'hémoglobine aux phénomènes de la vie.

Considérons un sang normal à capacité totale de 20 centimètres cubes d'O^2 %, contenant donc 14 grammes d'hémoglo-

bine ou 100 % d'hémoglobine, d'après Sahli, ayant une courbe de dissociation à valeur 1/K = 3300.

Ce sang, en passant par le réseau capillaire pulmonaire, se met en équilibre par un simple processus de diffusion avec la tension d'oxygène alvéolaire.

On calcule la tension partielle de l'oxygène alvéolaire de la façon suivante : on multiplie la pression des gaz alvéolaires (obtenue après soustraction, de la pression atmosphérique de 760, de la tension des vapeurs d'eau à 37° C = 47 mm. Hg.) avec le pourcentage en O^2 de l'air alvéolaire obtenu par analyse gazeuse, et l'on divise par 100. Exemple :

Tension des gaz alvéolaires : 760 — 47 = 713. Pourcentage en oxygène de l'O^2 alvéolaire : 14,08 %. La tension alvéolaire de l'O^2 sera :

$$713 \times \frac{14{,}08}{100} = 100{,}5 \text{ mm. Hg.}$$

L'équilibre avec cette tension alvéolaire se fait en deux étapes:

1° L'oxygène traversant la membrane alvéolaire et l'endothélium capillaire se dissout dans le plasma sanguin proportionnellement à sa pression, qui est de 100 mm. Hg., et suivant le coefficient de solubilité de Bohr.

Le volume d'O^2 dissous dans ces conditions (comme nous l'avons vu p. 260) est de 0,29 cc. d'O^2 pour 100 centimètres cubes de sang. La pression, que le volume d'oxygène dissous dans le sang exerce, s'appelle la tension en O^2 du sang.

2° Cet oxygène dissous dans le plasma quitte celui-ci et pénètre, à travers la membrane globulaire, à l'intérieur du globule rouge, en se fixant à l'hémoglobine dans des quantités ou proportions que la courbe de dissociation nous fait connaître.

A mesure que l'oxygène passe du plasma à l'intérieur du globule rouge, la tension en O^2 du premier diminue, ce qui détermine un nouvel appel d'oxygène alvéolaire vers le plasma, et ainsi de suite jusqu'à la saturation de l'hémoglobine en O^2 à la pression donnée.

Ainsi, après l'établissement, à la tension alvéolaire de 100 mm. Hg. d'O^2, de l'équilibre tensionnel le long du réseau capillaire des alvéoles, donc à la sortie du poumon, le sang artérialisé contiendra, comme nous venons de le voir, 0,29 cc. d'O^2 % sous forme dissoute dans le plasma, tandis que 100 centimètres cubes de sang total contiendront (comme nous le verrons encore ci-après) 19,38 cc. d'O^2 fixé sous forme d'oxyhémoglobine, ce qui correspond à un pourcentage de saturation de 96,9 %.

En comparant ces deux chiffres, il ressort, d'une manière évi-

dente, la grande utilité de l'hémoglobine qui, dans le sang total, fixe approximativement 60 fois plus d'oxygène que n'en dissout le plasma sanguin. En d'autres mots, l'organisme en absence d'hémoglobine aurait besoin d'une masse liquide 60 fois plus grande, soit 300 litres de plasma pour suppléer à ses besoins en oxygène.

Le volume d'oxygène du sang artériel, après le passage par les poumons (égal, comme nous l'avons vu plus haut, à 19,38 cc.

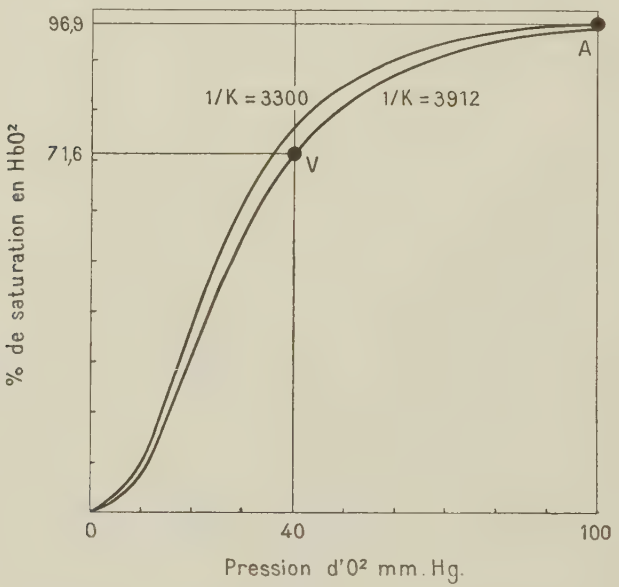


Fig. 3.

d'O^2 %, équivalant à une saturation de 96,9 % de Hb O^2, qu'on calcule de la manière indiquée à la page 270 : $\frac{19,38}{20} \times 100 = 96,9$), peut s'obtenir soit directement par l'analyse gazeuse de ce sang, obtenu à l'abri de l'air, et à l'aide d'une ponction artérielle, de préférence la cubitale [52] ; soit indirectement, à l'aide de la courbe de dissociation antérieurement établie (fig. 3).

On détermine pour cela, premièrement, le point de la courbe correspondant à la tension en O^2 alvéolaire de 100 mm. Hg., qui s'obtient en élevant une verticale, par le point marquant 100 mm. Hg., situé sur l'axe des *xx'*, jusqu'à ce qu'elle ren-

contre la courbe (point *A* artériel); puis là où l'horizontale, passant par ce point *A* artériel, coupera l'axe des *yy'*, on lira le pourcentage de saturation en oxyhémoglobine de 96,9 %, qu'on pourra ensuite, moyennant la capacité spécifique de 20 centimètres cubes %, facilement transformer en volumes absolus d'O^2 % de la manière suivante :

$$x = \frac{20 \times 96{,}9}{100} = 19{,}38 \text{ cc. d'}O^2 \text{ \%}.$$

Dans tout son parcours artériel, le sang ne perd pas de son oxygène, et sa saturation en oxyhémoglobine reste par conséquent la même.

Mais au niveau des capillaires tissulaires, les choses changent, car une partie de l'oxygène artériel diffuse à travers la paroi endothéliale dans le plasma interstitiel. La cause de cette diffusion n'est autre que la différence de pression en O^2 existant entre celle du sang artériel et celle des tissus. En effet, la vie cellulaire s'accompagne d'une consommation continuelle d'oxygène déterminant, dans les tissus, un vide relatif en ce gaz, mais qui est sans cesse comblé par l'apport d'oxygène artériolo-capillaire, qui diffuse proportionnellement à la différence de tension existant entre ces deux milieux.

Il va sans dire qu'il se produit, à ce niveau, un processus inverse de ce qui se passe au niveau des poumons :

1° L'oxygène du plasma, en passant dans le liquide interstitiel à travers la membrane capillaire, fera tomber la tension en O^2 du sang.

2° Ceci déterminera à son tour une décharge d'oxygène de l'oxyhémoglobine du globule rouge vers le plasma, afin de rétablir l'équilibre tensionnel rompu entre le plasma et le globule rouge.

Or, comme des nouvelles quantités d'O^2 prendront le chemin des tissus, ce processus continuera, ayant la tendance d'arriver à un état d'équilibre entre les trois facteurs : liquide interstitiel, plasma sanguin et hémoglobine.

Mais, à cause des insuffisances et des difficultés techniques, on n'est pas arrivé, jusqu'à présent, à préciser la progression de cette décharge d'O^2 vers les tissus, de l'artère à la veine, tout le long du réseau capillaire. Seul, l'état final de ces échanges entre les capillaires et les tissus peut être connu. En effet, le contenu gazeux du sang veineux représente la résultante de ces échanges respiratoires capillaro-tissulaires pendant un circuit sanguin.

C'est ainsi qu'on est amené à étudier le sang veineux, du point de vue de son contenu en oxygène. Mais, comme la consommation

en O^2 des divers organes varie extrêmement, de l'un à l'autre et même chez chacun d'entre eux, selon leur degré d'activité normale ou pathologique, il résulte que la quantité d'O^2 du sang veineux de ces organes sera aussi très variable.

Le mélange correspondant à la moyenne de tous ces sangs veineux, ce que les auteurs anglais dénomment le « mixed venous blood », sang veineux mélangé, se trouve pratiquement réalisé dans le sang du cœur droit, et ce n'est que ce sang qui doit être utilisé dans notre but, pour connaître la quantité d'O^2 du sang veineux mélangé.

Connaissant cette quantité par l'analyse gazeuse, on pourrait trouver indirectement, à l'aide de la courbe de dissociation, la tension en oxygène du sang veineux mélangé avec laquelle les tissus ont été en équilibre.

Mais l'analyse gazeuse du « mixed venous blood » contenu dans le cœur droit n'est possible, pratiquement, que chez l'animal, bien qu'en 1929 on a décrit, chez l'homme [53], un procédé d'obtention de sang veineux mélangé de l'oreillette droite en y introduisant une sonde, poussée lentement à travers les veines du bas, en partant de la veine cubitale.

Comme ce procédé n'est pas sans certains dangers, on est obligé de résoudre le problème de l'analyse gazeuse du sang veineux mélangé d'une façon indirecte.

Le procédé employé est de déterminer la tension en O^2 de ce sang, de laquelle, moyennant la courbe de dissociation, on déduit le volume et la saturation en Hb O^2.

Le principe de toutes ces méthodes consiste à faire respirer l'homme dans un espace clos limité, dans un sac à volume restreint, afin d'obtenir un équilibre gazeux entre le sang veineux de l'artère pulmonaire et les alvéoles en communication avec le mélange des gaz du réservoir ou sac. Dans ce cas, et à condition que l'expérience ne dure pas plus que la durée d'une révolution sanguine (environ trente secondes), la pression des gaz du sac correspondra à la tension des gaz du sang veineux du cœur droit. De cette manière, on arrive à déduire la tension en O^2 du « mixed venous blood » (Plesch [54], Douglas-Christiansen [55], etc.).

La moyenne des valeurs trouvées chez l'homme et chez l'animal correspond à une tension de 40 mm. Hg. d'oxygène.

Ayant déterminé de cette manière la tension en O^2 du sang veineux, on peut, grâce à la courbe de dissociation et suivant le procédé signalé à la page 270-71, lors du sang artériel, arriver à connaître le pourcentage de saturation en Hb O^2 du sang veineux

mélangé à la pression trouvée, d'où on déduit ensuite le volume d'oxygène fixé.

En ce qui concerne la courbe de dissociation à employer, nous avons encore à remarquer qu'il faudra utiliser la courbe inférieure de la figure n° 3.

En effet, la courbe de dissociation du sang veineux doit être légèrement abaissée par rapport à celle du sang artériel, car pour celui-ci la courbe s'obtient à une pression de 40 mm. Hg. de CO^2, tension équivalente à celle du CO^2 alvéolaire, tandis que celle du sang veineux s'obtient à une pression supérieure en CO^2 d'approximativement 50 mm. Hg., pression à laquelle ce gaz se trouve dans le sang veineux.

Si, pour le sang artériel à 40 mm. Hg. de CO^2, la valeur $1/K = 3300$, de la formule d'Adair, $1/K = p.\ CO^2 + b$, on peut déduire la valeur que $1/K$ aura à 50 mm. Hg. de CO^2 dans le sang veineux. C'est avec cette valeur, $1/K = 3912$, que fut construite la courbe de dissociation inférieure de la figure n° 3.

La figure 3 nous renseigne comment, en partant de la tension de 40 mm. Hg. d'O^2 placé sur l'axe des *xx'*, on arrive au point veineux *V* de la courbe qui correspond à la saturation veineuse en Hb O^2 qu'on trouve sur l'axe des *yy'*. Cette saturation est 71,6 % pour notre sang, et oscille normalement entre 63-80 % [56]. Pour le sang à capacité totale, 20 centimètres cubes d'O^2 %, le volume d'O^2 fixé par l'hémoglobine saturée à 71,6 % sera $\frac{71,6 \times 20}{100} = 14,32$ cc. d'O^2 %.

Le sang veineux arrive donc aux poumons avec cette saturation en oxyhémoglobine de 71,6 %, ou bien avec 14,32 cc. d'O^2 %.

Ici, le cycle recommence. Le long du réseau capillaire pulmonaire, le sang tend de nouveau à s'équilibrer avec la tension en O^2 alvéolaire arrivant progressivement à une saturation de 96,9 %. Les étapes intermédiaires de cette saturation en Hb O^2 nous sont tout aussi peu connues que celles inverses de la décharge en oxygène au niveau des tissus. Seul l'état final de cette saturation, le sang artérialisé prêt à recommencer son cycle circulatoire, nous est connu.

Il est évident, d'après ce que nous venons de dire, que cette charge d'oxygène dans les poumons est égale à la décharge de celui-ci dans les tissus, ce qui ressort tout aussi clairement de l'observation de la courbe de dissociation du sang (fig. 3). Celle-ci n'inscrit, si on la suit de gauche à droite, que le chargement en O^2 qui se produit au niveau des poumons avec l'accroissement de la tension en O^2, et on n'a qu'à suivre le trajet de la courbe en sens inverse, de droite à gauche, pour comprendre la décharge pro-

gressive de l'oxygène aux niveaux des tissus, avec la chute progressive de la tension.

Le cycle circulatoire, au point de vue de la charge et de la décharge en O^2, suivant la courbe de dissociation, est schématisé dans la planche II.

Résumant les variations du contenu en oxygène d'un sang normal pendant une révolution circulatoire, on constate qu'en partant des poumons, oxygéné à la tension de l'oxygène alvéolaire de 100 mm. Hg., le sang est saturé en moyenne à 96,9% et contient, par conséquent, 19,38 cc. d'O^2 %; en passant par les tissus, il arrive dans le système veineux où il se trouve oxygéné à une tension de seulement 40 mm. Hg., sa saturation à cette tension étant seulement de 71,6 % et son contenu en O^2 de 14,32 cc. %.

Le sang a donc, en passant par les capillaires, abandonné aux tissus 19,38 — 14,32 = 5,06 cc. d'O^2 pour chaque centaine de centimètres cubes de sang.

Cette quantité absolue d'O^2, livrée aux tissus pour 100 centimètres cubes de sang, est dénommée *l'utilisation*. Si, par contre, on rapporte cette quantité de 5,06 cc. d'O^2 % à celle de 19,38 cc. correspondant à la saturation en $Hb\,O^2$ du sang artériel, la valeur de ce rapport, $\frac{5,06}{19,38} = 0,26$, est dénommée : *coefficient d'utilisation en oxygène.*

La courbe et le fonctionnement des organes.

Nous avons vu, en parlant du « mixed venous blood », que le sang veineux efférent des divers organes varie, dans son contenu en O^2, aussi bien d'un organe à l'autre que selon leur degré d'activité fonctionnelle.

Chaque organe représente plus ou moins une entité morphologique et fonctionnelle, caractérisée par :

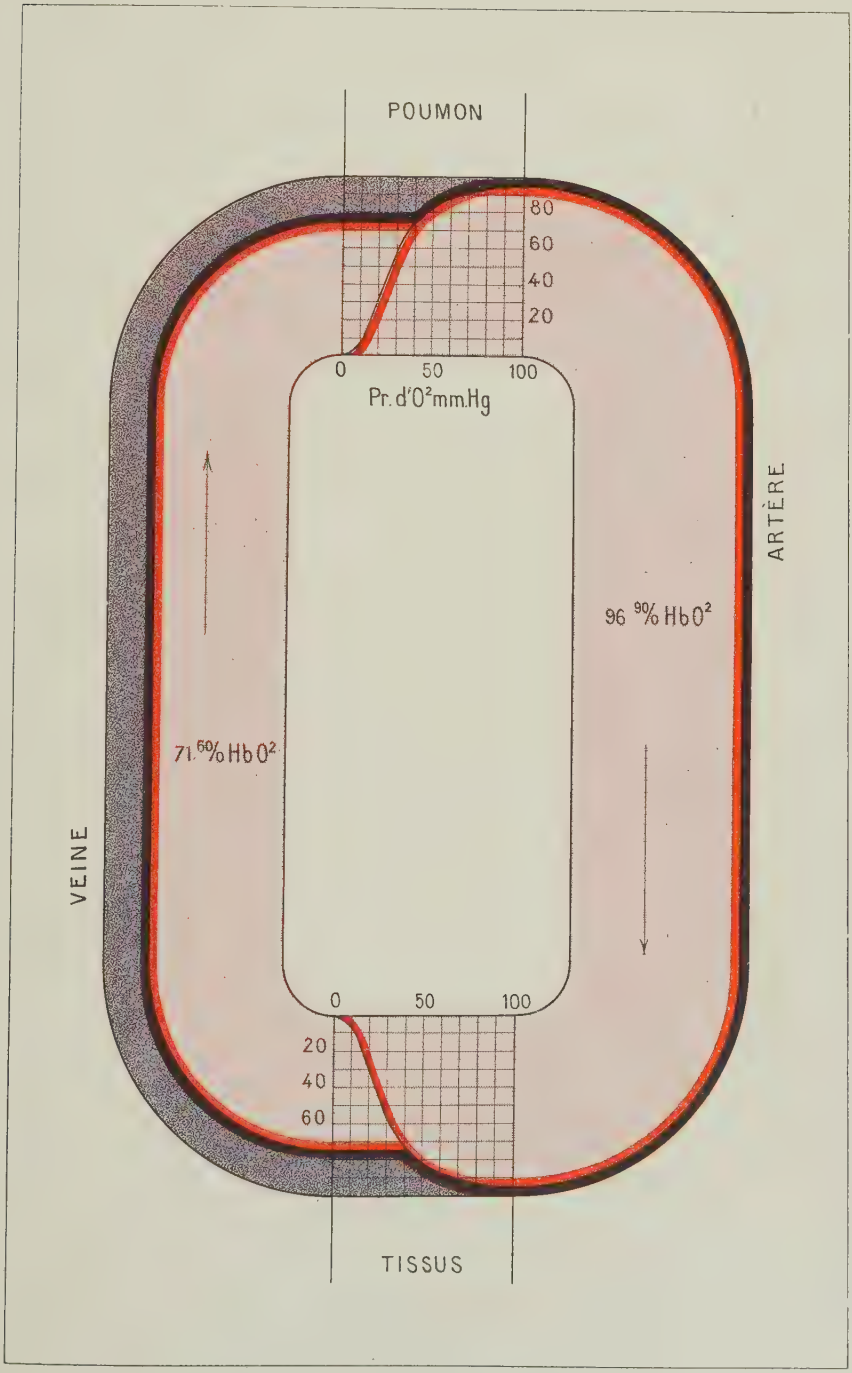
1° Une perméabilité propre aux gaz du sang, exprimée par le coefficient de diffusion.

2° Par une irrigation artério-capillaire propre.

3° Et par un pouvoir oxydo-réducteur spécifique.

Il s'ensuit que le fonctionnement de chaque organe sera lié à des conditions spéciales et variables d'irrigation et de pression en O^2, et que chaque organe utilisera l'oxygène artériel proportionnellement à son activité et pouvoir oxydo-réducteur, ce qui

PLANCHE II
(G. Litarczek et G.-T. Dinischiotu)



MASSON ET Cie, ÉDITEURS

fera que la tension en O^2 du sang veineux efférent variera assez sensiblement d'un organe à l'autre.

Ainsi, d'après Starling, le cerveau aurait besoin d'oxygène fourni à une tension élevée, tandis que la quantité absolue d'O^2 consommée serait relativement réduite, et le sang veineux efférent sera donc encore assez artérialisé.

Il est par contre probable que le foie, à pouvoir oxydo-réducteur intense, pourrait puiser l'oxygène nécessaire d'un sang contenant ce gaz à une moindre tension en O^2, en donnant naissance à un sang veineux fortement dépourvu d'O^2, donc ayant une plus basse tension en ce gaz que la moyenne de 40 mm. Hg. du « mixed venous blood ».

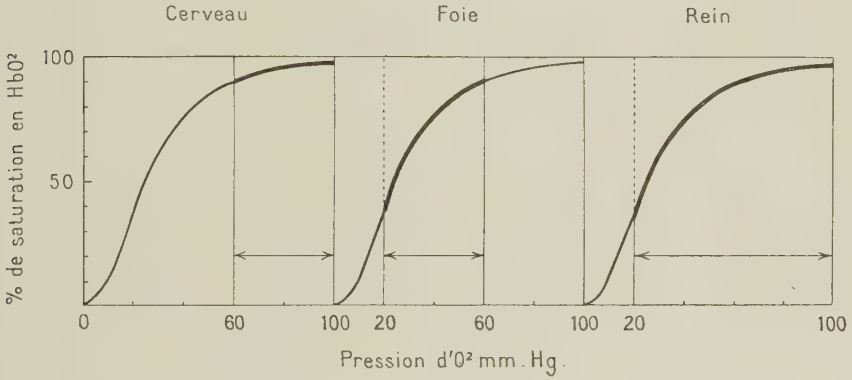


FIG. 4.

De ces considérations théoriques, il s'ensuit que chaque organe utilisera une portion bien définie de la courbe, entre des limites de tension en O^2, variable de l'un à l'autre (fig. 4).

Il est, par conséquent, probable que le cerveau n'utilisera que les parties les plus élevées de la courbe entre des limites tensionnelles rapprochées, tandis que les organes à potentiel oxydo-réducteur intense, comme le sont le foie et le rein, pourront utiliser aussi les parties plus basses de la courbe et probablement entre des limites plus larges de la tension en O^2.

La partie de la courbe habituellement comprise entre 40 et 100 mm. Hg. d'O^2 n'est, en somme, que la moyenne des diverses portions de la courbe utilisées par les organes.

La double inflexion de la courbe de dissociation et sa courbe dérivée.

Munis de ces données sur la physiologie de l'hémoglobine, nous sommes mieux préparés à comprendre le haut intérêt que présente cette forme normale à double inflexion de la courbe, du point de vue des besoins de l'organisme.

Il faut néanmoins rappeler quelques faits de la plus haute importance :

1° Que cette forme normale de la courbe est liée à certaines conditions que nous détaillerons dans le chapitre suivant.

2° Et que, par contre, on connaît une série d'états dans lesquels l'hémoglobine se comporte différemment à ce point de vue. Ainsi :

a) Pour l'hæmochromogène de l'hémoglobine, Anson et Myrsky [57] ont régulièrement obtenu une hyperbole du composé carboxy-hæmochromogène ;

b) Les solutions dyalisées d'hémoglobine [58] (donc ne contenant pas de sels) donnent pareillement une courbe en hyperbole;

c) Les solutions d'hémoglobine plus anciennes, même conservées à 0° C., qui sont peut-être légèrement altérées, donnent souvent une courbe de dissociation en hyperbole;

d) Enfin, les solutions diluées d'hémoglobine se comportent de la même manière.

De ces considérations, comme le fait d'ailleurs remarquer Barcroft, il paraît ressortir que c'est à la dénaturation de la componente protéidique qu'est due la forme en hyperbole de la courbe.

De plus, cette forme nous paraît être la forme primitive de la courbe, car elle est caractéristique du chromogène de l'hémoglobine qui est la substance mère de celle-ci. Les transformations adaptatives de l'hæmochromogène, vers l'hémoglobine, ont donc dû être associées aux transformations de l'hyperbole, vers la courbe de dissociation à double inflexion, dont nous tâcherons d'esquisser les grands avantages pour l'organisme.

Cette forme de la courbe doit donc nous apparaître comme l'heureuse résultante des innombrables tâtonnements et essais de la nature, donc comme une des meilleures adaptations à nos conditions de vie.

C'est en comparant l'hyperbole, donc la courbe primitive, avec la courbe à double inflexion qui en dérive, qu'on fera mieux ressortir tout l'avantage que l'organisme tire d'une pareille modification.

I. — Examinons premièrement, dans ce but, les possibilités de charge et de décharge en O^2 d'une hyperbole par rapport à celle d'une courbe normale.

Dans la figure 5 sont représentées, en partant d'un même sang: d'une part, la courbe de dissociation normale (du sang total) à valeur de $1/K = 3300$, et d'autre part, l'hyperbole rectangulaire de l'hémoglobine pure, à valeur de $xy = 800$ (équation de l'hyperbole).

L'hémoglobine possède, dans les deux cas, une saturation presque identique vers 50 mm. Hg. d'O^2.

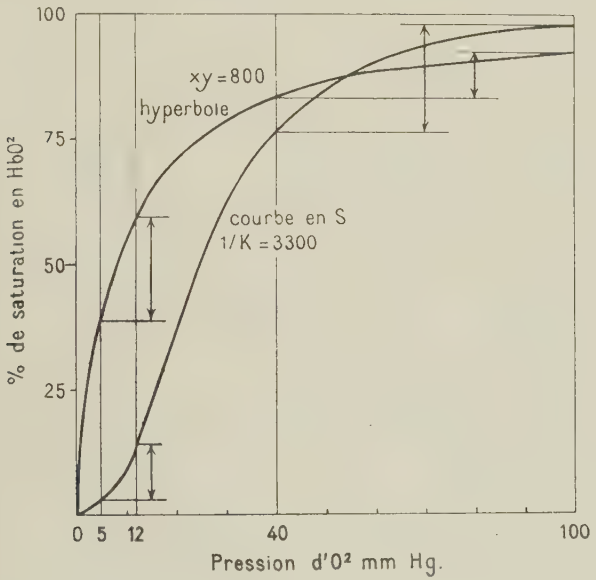


Fig. 5.

Analysons, premièrement, la décharge en oxygène :

A. Entre les limites physiologiques de la tension en O^2 (de 100-40 mm. Hg.), on constate, d'après la figure 5, que l'hémoglobine à courbe normale est capable de fournir beaucoup plus d'O^2 que ne l'est l'hémoglobine à courbe en hyperbole, qui, de ce point de vue, serait incapable de pourvoir aux besoins en O_2 nécessaire à la vie des mammifères.

Si, par contre, nous déterminons la décharge en O^2 vers les tensions très basses de ce gaz, en deçà de 15 mm. Hg., nous voyons, d'après la figure 5, que l'hyperbole pourrait fournir

beaucoup plus d'O^2 que ne le pourrait faire la courbe normale.

B. Quant au mode dont l'hémoglobine cède son oxygène; en d'autres mots, quant à l'intensité de la décharge, qui n'est en somme que la quantité d'O^2 dégagée, pour des chutes de tension égales, par unités de temps, nous dirons que cette décharge est, pour l'hémoglobine à courbe normale, d'une intensité moindre dans les régions élevées et très basses de la courbe, que dans les régions moyennes, ce qui peut s'exprimer, en langage habituel, en disant que la décharge dans les régions hautes et très basses de la courbe se fait d'une manière lente et douce, tandis que, dans les régions moyennes, la décharge prend un caractère beaucoup plus vif.

L'hyperbole, par contre, ne présente pas cette alternance de l'intensité de la décharge, entre les parties moyennes et les parties extrêmes de la courbe. La décharge est, en effet, vers les parties supérieures de la courbe, correspondant aux tensions physiologiques en O^2, fort lente, trop douce et insuffisante pour satisfaire nos besoins en O^2; mais, à mesure que la courbe descend et que la tension en O_2 baisse, l'intensité de la décharge ne fait que croître pour arriver, vers les tensions les plus basses, à être d'une extrême intensité, prenant ici un caractère quelque peu explosif qui ne cadre certainement pas avec les processus de la vie normale des mammifères.

Aucune des portions de l'hyperbole n'est donc apte à être utilisée pour les phénomènes de la vie des êtres supérieurs, car :

1° Dans les régions élevées de la courbe, la décharge est trop lente et insuffisante.

2° Dans les parties très basses, la décharge est explosive et se produit dans des régions à tension trop basse en O^2.

Il ne resterait que la portion moyenne qui ne saurait être utilisée, à cause des limites trop étroites de cette région.

Il en résulte que l'hyperbole ne pourrait cadrer qu'avec certaines formes de vie, n'exigeant que de très basses tensions en O^2, telles que celle des poissons vivant aujourd'hui dans les grandes profondeurs des mers, ou bien, peut-être, avec celles des animaux des périodes géologiques éloignées, comme le fut la période secondaire, ou à cause d'une atmosphère extrêmement chargée en vapeur d'eau et en CO^2 ; la tension de l'oxygène ne pouvait être que fortement réduite par rapport à celle d'aujourd'hui.

Aussi, de ce point de vue, l'hyperbole doit donc nous apparaître comme la courbe ancestrale de notre présente hémoglobine.

Si le fait se réalisait de découvrir chez certains animaux une courbe se rapprochant de l'hyperbole, on pourrait contempler de nos jours une hémoglobine fossile.

Ainsi la forme en *S'*, donc à double inflextion du sang normal, nous apparaît, sous ce rapport, comme une merveilleuse adaptation des propriétés chimiques de l'hémoglobine aux besoins de la vie.

II. — Cette admirable adaptation peut être démontrée aussi d'un autre point de vue que nous nous reprocherions de ne pas relever, et que Barcroft [59] a ingénieusement fait valoir en calculant et traduisant graphiquement le temps nécessaire à l'oxydation et à la réduction de l'hémoglobine du sang, pendant son passage à travers les capillaires pulmonaires et tissulaires.

Comme la vitesse de la réaction chimique d'oxydation et de réduction de l'hémoglobine est très grande : à savoir de l'ordre de 1 millième de seconde, et même davantage pour l'oxydation (Hartridge et Ronghton [60]), il en résulte que la durée de ces processus *in vivo* dépendra surtout de la vitesse de diffusion de l'oxygène des capillaires aux tissus, ou de l'alvéole aux capillaires pulmonaires.

La durée de cette diffusion sera d'autant plus petite que la différence tensionnelle entre l'oxygène intra et extra-capillaire sera plus grande.

Le temps de diffusion sera donc inversement proportionnel à la différence de tension.

Ainsi, si l'on admet que la tension extra-capillaire dans les tissus est de 0 mm. Hg. d'O^2, alors pour un certain point de la courbe à tension intra-capillaire de 25 mm. Hg., axe des *xx*, le temps relatif de diffusion sera inversement proportionnel à la différence de tension capillaro-tissulaire qui sera, dans notre cas, égale à $25 - 0 = 25$, ou bien directement proportionnel à 1/25, qui correspond aussi au temps de réduction.

Par contre, dans le poumon, la tension extra-capillaire équivaut à la tension alvéolaire même, qui est généralement de 100 mm. Hg. Il en résulte que, pour le même point cité plus haut, le temps de diffusion sera inversement proportionnel à la différence des tensions $100 - 25 = 75$, ou bien directement proportionnel à 1/75, temps d'oxydation.

Ce sont ces deux séries de valeurs ainsi trouvées pour chaque point de la courbe que l'on place ensuite sur l'axe des *yy'* : à gauche, le temps de réduction; à droite, celui d'oxydation, en regard des différents points de la courbe.

C'est ce que représente la figure 6.

Les surfaces en noir situées à gauche des courbes de dissociation représentent le temps nécessaire à la réduction de l'hémoglobine dans les capillaires tissulaires, par rapport au temps nécessaire à son oxydation dans les capillaires pulmonaires, qui se trouve représenté par les surfaces situées à droite des courbes.

De plus, on remarque, pour l'hémoglobine pure à courbe de dissociation en hyperbole (fig. 6, *A*) à 37° C., que la durée rela-

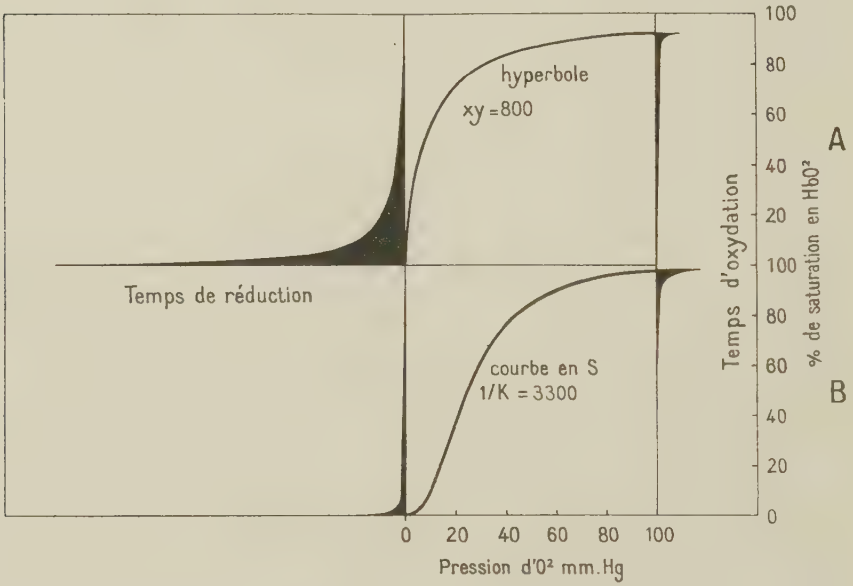


Fig. 6.

tive du temps de réduction est d'environ 26 fois plus grande que celle du temps d'oxydation, tandis qu'elles sont sensiblement égales pour le même sang avec une courbe de dissociation à double inflexion (fig. 6, *B*).

Or, c'est cette égalisation du temps de réduction à celui d'oxydation qu'on doit regarder comme une admirable adaptation de l'hémoglobine aux besoins tissulaires en oxygène.

Car, en supposant que, dans l'organisme, le temps de réduction de l'hémoglobine serait, comme dans le cas de la courbe en hyperbole, 26 fois plus grand, et si 1 seconde était suffisante pour l'oxydation d'une certaine quantité de sang, 26 secondes seront

nécessaires pour sa réduction dans les capillaires tissulaires; ou bien, pour 1 mètre de capillaires pulmonaires, il en faudrait 26 de capillaires périphériques tissulaires, ce qui entraînerait certainement un développement démesuré et considérable du corps entier par rapport au volume de la cage thoracique.

Ces données ne pourraient donc pas satisfaire les conditions de l'hémodynamique des animaux supérieurs, où l'on trouve une égalité entre la circulation pulmonaire et celle périphérique déduite des quantités égales de sang, rejetées synchroniquement par le cœur gauche et droit.

Seule, la courbe à double inflexion du sang des animaux supérieurs s'adapte admirablement à ces conditions circulatoires.

La dérivée de la courbe de dissociation.

Nous avons attiré l'attention sur le fait que la courbe de dissociation à double inflexion se comporte différemment, au point de vue de la décharge et de la charge en oxygène, le long de son parcours.

Pour envisager d'une façon plus générale les possibilités de charge et de décharge, d'oxydation et de réduction de l'hémoglobine, moyennant la courbe de dissociation, c'est-à-dire pour pouvoir mieux étudier, du point de vue quantitatif, le phénomène dans n'importe quelle région de la courbe, nous tâcherons de donner une nouvelle interprétation graphique de ce phénomène.

La courbe de dissociation ne représente en somme que les variations des *quantités* d'oxyhémoglobine par rapport aux pressions en oxygène. Or, comme ces quantités d'oxyhémoglobine augmentent avec la pression en O^2, tout l'intérêt du phénomène consiste à préciser la différence que présentent ces valeurs d'oxyhémoglobine (c'est-à-dire leur accroissement) par rapport à des accroissements égaux de la tension en oxygène.

Ainsi, si on détermine (voir fig. 7, *A*) graphiquement, sur la courbe de dissociation, ces différences en oxyhémoglobine, d'une pression à l'autre qui n'est que *l'accroissement* en oxyhémoglobine, pour chaque accroissement (par exemple de 10 mm. Hg.) de la tension en O^2, et si on transporte ces accroissements (traits verticaux plein et épais) dans un nouveau système de coordonnées rectangulaires identique à celui de la courbe primitive (fig. 7, *B*), parallèlement à l'axe des *yy* et aux points correspondants à la

tension en O_2 (axe des xx), nous obtenons une nouvelle courbe qui est la courbe des accroissements en oxyhémoglobine par rapport à des accroissements égaux, de 10 mm. Hg., de la tension en oxygène.

Cette courbe est *une courbe dérivée.*

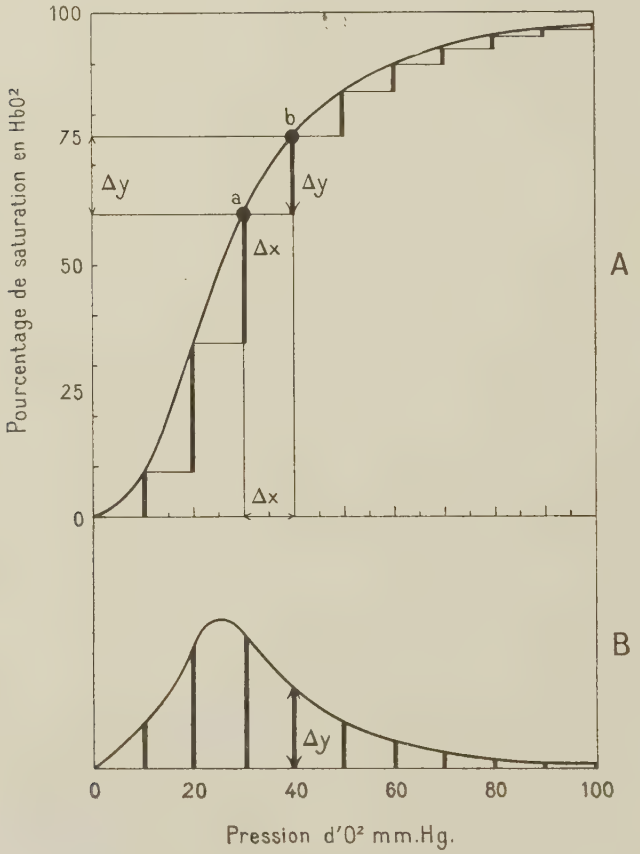


Fig. 7.

Mais si on considère l'accroissement de la pression en O^2 infiniment petit, s'approchant de zéro, l'accroissement correspondant en oxyhémoglobine, par rapport à cet accroissement de tension, est ce qu'on nomme, en langage mathématique, *la dérivée* d'un point déterminé de la courbe de dissociation.

Mais le rapport de ces accroissements de l'oxyhémoglobine aux

accroissements infiniment petits de la pression en oxygène, c'est-à-dire la dérivée, varie pour chaque point de la courbe. La représentation graphique de la variation de cet accroissement n'est que *la courbe dérivée* de la courbe de dissociation.

On comprend maintenant l'importance de cette nouvelle interprétation graphique : la courbe dérivée nous traduit quantitativement l'oxydation ou la réduction de l'hémoglobine à n'importe quel point de la courbe. De plus, l'utilité de la courbe dérivée ressort mieux lorsqu'il s'agit de comparer le phénomène de charge et de décharge de deux courbes différentes.

Pour obtenir l'expression mathématique de la dérivée de la courbe de dissociation, nous n'avons qu'à dériver la fonction d'A.-V. Hill [p. 266, équation (4)] :

$$y = \frac{100\ \mathrm{K}x^n}{1 + \mathrm{K}x^n}.$$

Comme nous l'avons vu, cette fonction relie le pourcentage en oxyhémoglobine *(y)* à la pression en O^2 *(x)*, d'après l'expression générale : $y = f(x)$.

Le rapport entre l'accroissement de y (Δy) à celui de x (Δx) (voir aussi fig. 7, *A*), lorsque Δx devient infiniment petit *(dx)*, est la dérivée de la fonction. Sa formule est :

$$\frac{dy}{dx} = \frac{n\ 100\ \mathrm{K}x^{n-1}}{(1 + \mathrm{K}x^n)^2}.$$

Ceci est une nouvelle fonction qu'on peut écrire, si on remplace $\frac{dy}{dx}$ avec y' :

$$(6) \quad y' = \frac{n\ 100\ \mathrm{K}x^{n-1}}{(1 + \mathrm{K}x^n)^2}.$$

En donnant à x des valeurs diverses, et en calculant les valeurs correspondantes d'y', on peut construire la courbe dérivée de la fonction (4), donc de la courbe de dissociation (fig. 8, *B*).

Comme on le voit de l'inspection de la figure 8, *B*, cette courbe dérivée (d'une courbe normale à $1/\mathrm{K} = 3300$) présente un maximum, *M*, point qui correspond à une tension d'oxygène où la charge et décharge de ce gaz est maximale, et dont la valeur en physiologie n'est pas sans importance.

La pression x, à laquelle la courbe dérivée présente un maximum, s'obtient par la formule :

$$x = \sqrt[n]{\frac{n\text{-}1}{\mathrm{K}\ (n\text{-}1)}},$$

obtenue en égalant à zéro la seconde dérivée de l'équation (4) ou bien la première dérivée de l'équation (6). En remplaçant cette valeur d'x dans l'équation (6), on obtient la valeur de $\frac{dx}{dy}$ ou bien celle d'y' correspondant à ce maximum.

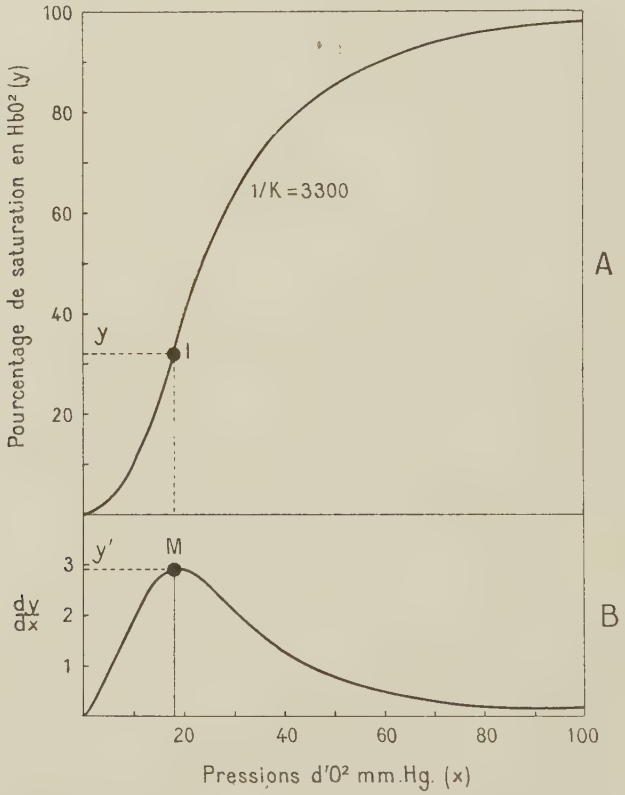


Fig. 8.

Le point i, de la courbe de dissociation (fig. 8, A) qui correspond à cette tension maximale d'O^2, est nommé le *point d'inflexion.* C'est d'un côté et de l'autre de ce point que se produisent les deux inflexions qui sont les caractéristiques d'une courbe de dissociation normale, correspondant chacune aux régions où les charge ou décharge en O^2 décroissent.

Une pareille courbe normale présente, au point de vue de la charge ou décharge, comme nous l'avons d'ailleurs mentionné au début de ce chapitre, une assez grande variation, tandis que

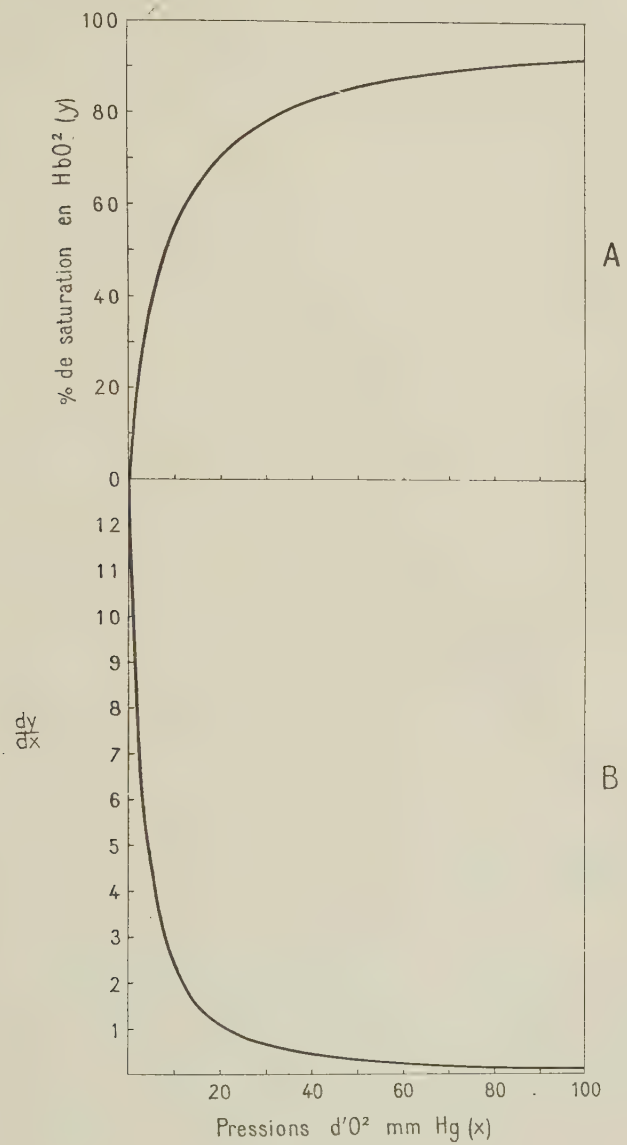


FIG. 9.

la courbe dérivée d'une hyperbole (fig. 9, *B*) nous montre par contre, à ce point de vue, une beaucoup plus grande uniformité.

Cette courbe dérivée ne passe jamais par un maximum; il manque donc un point d'inflexion de la courbe primitive (l'hyperbole); de ce fait, les charge et décharge ne font que diminuer de plus en plus, à mesure que la tension en O^2 croît.

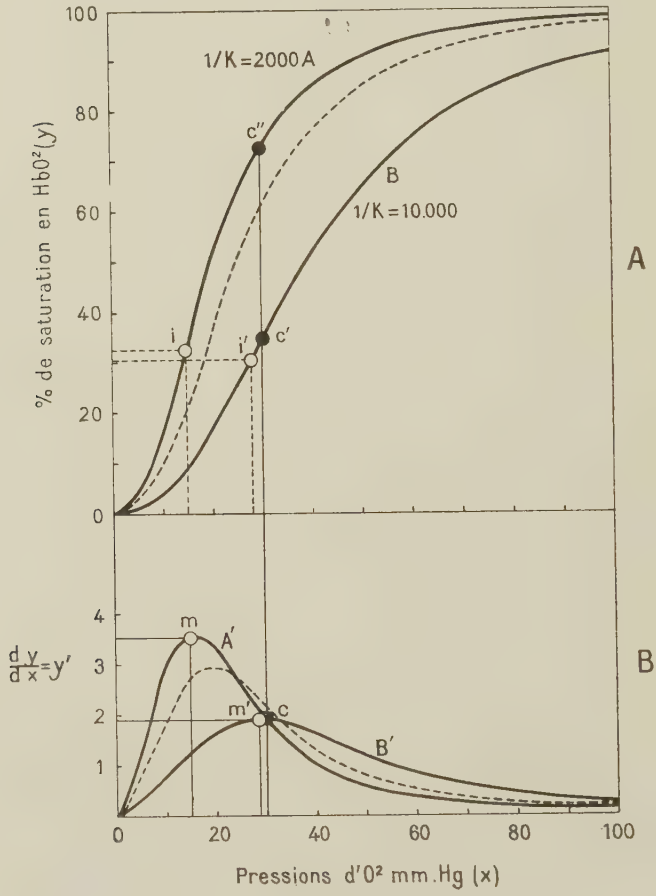


Fig. 10.

Comparons, enfin, la courbe dérivée d'une courbe de dissociation hautement située : 1/K = 2000, par rapport à la courbe dérivée d'une courbe de dissociation basse : 1/K = 10.000.

Dans la figure 10, la courbe *A'* est la dérivée de la courbe *A*,

hautement située, B' étant la dérivée de B, courbe à situation plus basse. En les comparant, on constate :

1° Que le maximum de la courbe dérivée A' est situé dans la région des basses tensions en O_2, $x = 14{,}98$, tandis que la courbe B' présente son maximum dans une région plus élevée de la tension en O^2, $x = 28{,}37$.

2° Il en résulte que le point d'inflexion (voir p. 283) d'une courbe élevée se trouve, pareillement, dans une zone plus basse des tensions en O_2 que celui d'une courbe basse; ainsi, le point d'inflexion i, de la courbe A, correspond à $x = 14{,}98$, tandis que i', de la courbe B, à $x = 28{,}37$.

3° Que le maximum m de la courbe A', $y' = 3{,}53$, est beaucoup plus élevé que le maximum m' de la courbe B', $y' = 1{,}85$, ce qui veut dire que, dans cette région des basses tensions en O^2, le rendement est de beaucoup supérieur pour une courbe élevée.

4° Qu'au point de croisement c des courbes dérivées correspondant aux points c'' et c' des courbes A et B, le rendement en O_2 est le même pour ces dernières courbes, haute ou basse.

5° Que dans la région correspondant aux pressions en O^2 inférieures au point de croisement c des courbes A' et B', donc en deçà des points c'' et c' des courbes A et B, le rendement en O_2 reste toujours supérieur pour une courbe haute.

6° Tandis que dans la région des pressions en O_2 supérieures au point de croisement c des courbes A' et B', donc au delà des points c'' et c' des courbes A et B, le rendement reste toujours supérieur pour une courbe basse.

Ceci constitue d'ailleurs le grand avantage des courbes basses, car elles permettent un rendement de beaucoup supérieur en oxygène, justement dans les régions des tensions physiologiques en O_2 (100-40 mm. Hg.).

7° Quant à l'aspect général des courbes dérivées, nous relèverons encore que la courbe A' (dérivée d'une courbe haute) présente des variations beaucoup plus accentuées que la courbe B' (dérivée d'une courbe basse) qui est plus aplatie, de sorte que les variations de charge ou de décharge en O^2 de celle-ci seraient, par conséquent, beaucoup plus uniformes que pour la courbe haute.

Sur les facteurs qui peuvent influencer la double inflexion de la courbe.

A ce sujet, nous serons plutôt brefs, car nous nous proposons d'analyser plus amplement tous ces facteurs dans un travail ultérieur.

Rappelons tout d'abord que ces facteurs peuvent tout aussi bien transformer l'hyperbole en une courbe à double inflexion :

1° Le facteur primordial qui intervient dans ce comportement particulier de l'hémoglobine présentant une courbe à double inflexion, *c'est l'inclusion de celle-ci à l'intérieur d'éléments cellulaires,* hautement spécialisés; les globules rouges, qui réalisent ainsi la séparation de l'hémoglobine de l'atmosphère plasmatique, grâce à une membrane lipoïde environnante. Les avantages qui résultent de cet artifice sont considérables pour l'organisme.

En effet, *une solution d'hémoglobine* dans le plasma sanguin, à une concentration égale à celle qu'elle possède dans le sang (14 grammes %), serait extrêmement nocive pour l'organisme, car, comme le remarque Barcroft [59] :

a) Une telle solution aurait une pression osmotique au delà de 100 mm. Hg., dont les conséquences pour la filtration rénale seraient désastreuses;

b) La viscosité du sang se trouverait en même temps considérablement augmentée, ce qui changerait les conditions de l'hémodynamique normale;

c) De plus, cette viscosité déterminerait une stagnation du courant sanguin le long des parois capillaires, fait qui empêcherait les échanges gazeux normaux avec les tissus;

d) Enfin, par la stagnation de l'hémoglobine le long des parois capillaires, elle risquerait de diffuser, en certaines proportions, à travers l'endothélium capillaire, et de se perdre, de cette façon, dans les tissus.

Mais par la simple inclusion de l'hémoglobine à l'intérieur du globule rouge, tous ces désavantages assez considérables disparaissent; de plus, en ce qui concerne la courbe de dissociation, c'est à cette haute concentration de l'hémoglobine à l'intérieur du globule rouge que nous devons attribuer en partie l'apparition de la double inflexion si utile, comme nous venons de le voir, pour nos échanges respiratoires. Nous rappellerons à ce propos que les solutions à faibles concentrations en hémoglobine donnent toujours une courbe en hyperbole.

Mais des travaux déjà cités de Forbes et Ronghton [49], il ressort que même cette courbe à forme hyperbolique des solutions très diluées d'hémoglobine présente, en opposition de l'hyperbole vraie, une inflexion extrêmement raccourcie vers les très basses tensions en O_2 (de quelques mm. Hg.).

2° Un second facteur, dont l'influence sur la forme de la courbe est des plus considérables et qui a été en même temps très bien étudié, est la concentration en ions d'hydrogène du milieu intérieur globulaire. Celle-ci dépend directement du *p*H plasmatique, car une acidification de celui-ci fait, d'après Hamburger, migrer les ions de chlore et d'hydrogène à l'intérieur des globules rouges. De cette façon, la concentration en ions d'hydrogène tend à rester constante dans le milieu extérieur, tandis qu'elle augmente à l'intérieur des globules.

L'acidification du plasma produit une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, donc une fixation plus réduite et plus labile en ce gaz favorisant le dégagement de celui-ci. Ceci se traduit par une courbe de dissociation abaissée, avec aplatissement de la double inflexion, et par un étirement de la courbe vers la droite (fig. 1 et 2); la valeur de 1/K augmente au delà de 3300.

Au contraire, l'alcalinisation, ou la diminution de la concentration des ions d'hydrogène, produit un effet contraire : augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, ce qui correspond à une fixation plus forte et plus stabile.

La courbe de dissociation d'une telle hémoglobine est élevée, la double inflexion plus accentuée et plus serrée. La constante 1/K diminue en deçà de 3300.

La relation qui relie le CH à la valeur 1/K a été établie par Peter-Barcroft; elle est la suivante :

$$1/K = \alpha\, CH \times 10^8.$$

Comme, d'autre part, le CH dépend de la pression en CO_2, Adair a établi la relation qui relie ces deux facteurs et que voici :

$$1/K = \alpha\, pCO_2 + b;$$
b varie entre 400-600.

3° Un facteur qui agit sur la forme et la position de la courbe de dissociation, dans le même sens que le CH, est la température. Une élévation de la température, comme un accroissement du CH, produit un abaissement de la courbe et inversement.

Macela et Seliskar [61] ont pu, au laboratoire de Barcroft,

établir graphiquement la relation qui existe entre la température et l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, en relatant sur un système de coordonnées le logarithme de K à l'inverse de la température absolue.

4° Un autre facteur modifiant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est la quantité et la qualité des bases totales qui se trouvent à l'intérieur du globule rouge.

Ainsi, Barcroft et Camis [62]; plus récemment, Adolf et Ferry [63], ont pu démontrer l'action des sels de sodium, de potassium, de calcium, etc., sur la position de la courbe de dissociation. A ce sujet, les déductions théoriques d'A.-V. Hill [64], que nous avons pu vérifier avec Comanesco [65], expérimentalement, dans le cas de l'anémie, démontrent la même action des bases totales intra-globulaires sur la position de la courbe.

5° Enfin, la présence à l'intérieur du globule rouge, d'autres oxydo-réducteurs interférant avec l'hémoglobine, pourraient aussi modifier la courbe. Tel serait, d'après nos recherches [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72], le cas pour le glutathion qu'on trouve à l'intérieur du globule rouge et dont l'augmentation produit un abaissement de la courbe de dissociation.

Ce dernier fait tend à jeter une nouvelle lumière sur la constitution, la spécificité et le comportement physico-chimique de l'hémoglobine, comme tendent à le montrer surtout nos dernières recherches sur les variations spectrales de l'hémoglobine [73] [74] [75] [76] [77] [78].

Nous venons d'exposer l'action de certains facteurs sur la courbe de dissociation d'une hémoglobine déterminée. Nous appellerons *modifications fonctionnelles* les variations que certains des facteurs cités plus haut peuvent produire sur la courbe de dissociation, ne changeant rien à la molécule d'hémoglobine. Mais la courbe peut tout aussi bien être modifiée par des modifications chimiques ou *structurales* de l'hémoglobine, que nous appellerons des *modifications de vraie spécificité.*

Dans un chapitre suivant, nous étudierons précisément ces variations fonctionnelles et structurales de l'hémoglobine en physio-pathologie humaine, ayant seulement trait à l'affinité de l'hémoglobine envers l'oxygène.

Des facteurs assurant le débit en oxygène et les variations qualitatives de l'hémoglobine.

Les modifications qualitatives de l'hémoglobine, exprimées par la courbe de dissociation, qui ne traduit que les variations de l'affinité de l'hémoglobine envers l'oxygène, ne constituent qu'un des multiples facteurs auxquels l'organisme a recours pour assurer son débit en oxygène.

En effet, comme dans n'importe quel processus biologique, de multiples mécanismes concourent pour en assurer le bon fonctionnement; c'est comme si la nature prenait d'innombrables précautions afin d'assurer l'existence d'un organisme dans les plus diverses circonstances.

C'est ainsi que, pour fournir la quantité d'oxygène nécessaire aux tissus, l'organisme a recours à une série de facteurs qui interviennent souvent simultanément, et parmi lesquels les modifications qualitatives de l'hémoglobine jouent dans certains états pathologiques un rôle des plus importants.

Voyons quels sont les facteurs assurant le taux de la consommation en oxygène de l'organisme, ce sont :

1° La quantité d'hémoglobine.
2° La charge en O_2 de l'hémoglobine.
3° La décharge en O_2 de celle-ci.
4° La variation de l'affinité pour l'O^2, donc de sa qualité.
5° La circulation de l'hémoglobine.

Examinons de plus près chacun de ces facteurs.

1° La quantité d'hémoglobine

La fixation et le transport de l'oxygène s'effectuant par l'hémoglobine, la quantité d'oxygène charriée dépendra en premier lieu de la quantité d'hémoglobine circulante, car la capacité spécifique est, comme nous l'avons d'ailleurs vu page 259, proportionnelle à la quantité du pigment.

La quantité du pigment peut varier normalement. L'organisme possède, en effet, la faculté de varier au besoin la quantité d'hémoglobine circulante. Il augmente cette quantité en expulsant des divers réservoirs, dont le plus important est la rate [79], des nouvelles quantités d'hématies prêtes à se charger d'oxygène.

Il est de plus évident que la quantité d'oxygène charriée par l'hémoglobine d'un anémique sera de beaucoup moindre que celle transportée par l'hémoglobine d'un polyglobulique.

En admettant qu'un anémique et polyglobulique possèdent, au point de vue qualitatif, la même hémoglobine, les courbes de dissociations relatives (rapportées au pourcentage de saturation) seront identiques et superposables à la courbe *b* (fig. 11), qui représente en même temps une courbe normale à capacité spécifique de 20 centimètres cubes %, tandis que les courbes rapportées aux volumes absolus d'O^2 varieront suivant leurs capacités spécifiques (voir fig. 11, où la courbe *a* est celle d'un anémique à capacité spécifique de 10 centimètres cubes %, et la courbe *c*, celle d'un polyglobulique à capacité spécifique de 30 centimètres cubes %).

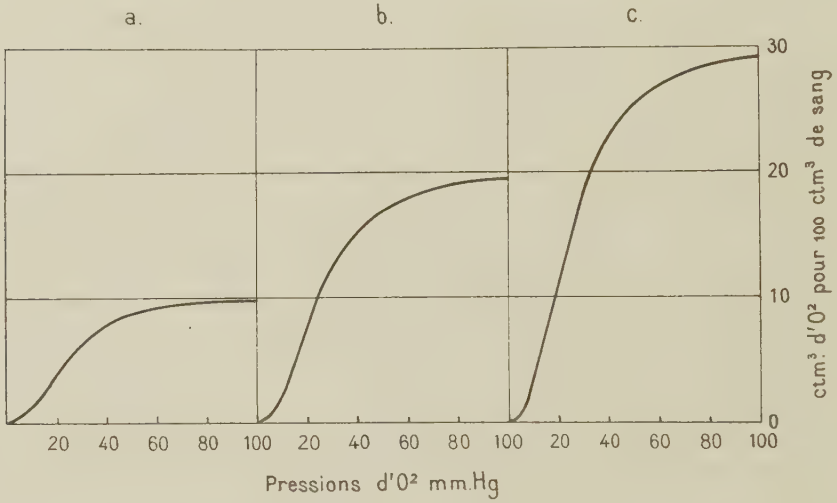


Fig. 11.

2° La charge en O_2 de l'hémoglobine

Dans l'organisme, l'hémoglobine ne peut jamais se saturer complètement en O_2, c'est-à-dire ne peut jamais porter une charge en ce gaz égale à sa capacité spécifique, car la tension en O^2 alvéolaire est insuffisante à ce but.

La charge en O^2 que l'hémoglobine porte dans le sang dépend :

A) *De la tension en O_2 de l'air alvéolaire* (p. 269), qui à son tour dépendra :

a) *De la tension partielle en* O^2 *de l'air atmosphérique.* Ainsi, à une altitude de 14.200 pieds = 4325 mètres (Cerro de Pasco), la pression barométrique n'est que de 460 mm. Hg. (Barcroft [80]), avec une pression partielle en O^2 de 96 mm. Hg., et la tension en O^2 de l'air alvéolaire fut trouvée être approximativement de 55 mm. Hg. au lieu de 100 mm. Hg., tension correspondant au niveau de la mer. Il s'ensuit que la saturation de l'hémoglobine à cette altitude sera beaucoup moindre qu'au niveau de la mer où elle est de 96,9 % (voir pl. I, *B*).

b) *De la ventilation pulmonaire,* qui tend à égaler la composition des gaz intra et extra-pulmonaire. C'est par ce seul moyen que l'organisme parvient à élever de très peu la tension en O^2 de l'air alvéolaire : par la polypnée et l'hyperpnée (augmentation de l'air respiratoire) qui conduisent à l'augmentation de la ventilation par minute. Il se produit, de cette façon, un lavage des alvéoles avec l'air extérieur suivi d'une tendance d'égalisation des pressions partielles en O^2 extra et intra-pulmonaire. C'est aux variations de la pression en CO^2 du sang artériel, ou bien du *p*H, que nous attribuons les variations de la ventilation. D'ailleurs, l'avantage que l'organisme en tire est négligeable dans les conditions barométriques normales, comme on peut facilement s'apercevoir d'une courbe de dissociation normale. On observe, en effet (pl. I, *B*), que dans la région des tensions élevées en O_2, une augmentation de cette pression ne produit qu'une augmentation insignifiante de la saturation. Mais ce mécanisme acquiert une certaine importance aux altitudes à basses tensions en O_2, ainsi que chez les individus qui possèdent une courbe basse de dissociation.

Au contraire, une diminution de la ventilation avec diminution de l'air respiratoire, comme dans le cas de la pneumonie à respiration superficielle, produit un abaissement assez appréciable de la tension en O^2 alvéolaire qui n'est pas sans influence sur la saturation ou la charge en O^2 du sang ; de même, la rigidité pulmonaire due à une stase sanguine (maladie mitrale, etc.) empêche la ventilation normale.

B) *De l'intégrité du parenchyme pulmonaire.* — La diffusion de l'oxygène à travers l'endothélium alvéolaire dépendra de l'intégrité de celui-ci. Ainsi, dans les processus inflammatoires avec exsudat, dans une stase avec œdème, la diffusion sera ralentie ; de même, dans une sclérose pulmonaire. Dans une pneumonie, le sang passant par les capillaires des alvéoles hépatisées retour-

nera de plus au cœur gauche sans pouvoir s'oxygéner, donc avec la même vénosité, ce qui fait diminuer la saturation en O^2 du sang artériel. Heureusement, cette quantité de sang passant par les capillaires des alvéoles hépatisés est assez réduite par la compression qu'exerce l'exsudat alvéolaire. La charge en O^2 du sang dépendra donc de l'intégrité de la paroi et de la circulation alvéolaire.

3° La décharge de l'oxyhémoglobine

Cette décharge en O_2 de l'oxyhémoglobine a lieu dans les capillaires tissulaires; elle dépend de l'avidité des tissus pour ce gaz, donc de leur pouvoir oxydo-réducteur qui détermine la tension en O^2 tissulaire. Mais cette décharge dépend surtout de la différence tensionnelle entre l'O^2 artériel et tissulaire. Puis elle dépend encore de l'intégrité des parois capillaires à travers lesquels se fait la diffusion des gaz, ainsi que de la longueur du contact entre le sang et les tissus, donc du facteur circulatoire. Aussi une stase, donc une circulation ralentie, permettra une décharge plus accentuée en O^2, tandis qu'une sclérose artériolo-capillaire ne permettra que difficilement la diffusion de l'O^2 vers les tissus avec la décharge en O^2 de l'oxyhémoglobine.

Pour une même hémoglobine, la quantité d'oxygène déchargé par unité de sang, qu'on dénomme l'utilisation en O^2, dépendra surtout de cette décharge au niveau des tissus, et certainement aussi de la charge en O^2 avec laquelle le sang arrive vers ceux-ci. L'utilisation est donc la différence entre l'O^2 fixé sous forme de Hb O^2, par l'unité de sang artériel et l'O^2 fixé par la même quantité de sang veineux; en d'autres mots, l'utilisation dépend de la différence de tension en O_2 du sang artériel et veineux.

Voilà figuré, d'après Means [161], moyennant la courbe de dissociation d'un sang normal à valeur $1/K = 3300$ et à capacité spécifique de 20 centimètres cubes %, les diverses possibilités de décharge, donc la variation de l'utilisation.

La figure 12 *b*, représente la décharge en O^2 d'un sang chargé normalement à 100 mm. Hg. d'O^2 artériel, et déchargé à une tension moyenne de 40 mm. Hg. d'O^2 veineux qui est la tension veineuse normale. Ceci représente *l'utilisation normale*.

La figure 12 *a*, nous informe sur la décharge d'un sang qui se charge et se décharge à des pressions en O^2 inférieures à celles normales de 100 et 40 millimètres.

L'utilisation est diminuée et est du type anoxémique, comme cela arrive aux altitudes à pression barométrique abaissée.

La figure 12 *c,* montre la décharge d'un sang chargé pareillement à une pression normale de 100 mm. Hg. d'O^2 artériel, mais dont la décharge se fait à une tension moyenne veineuse inférieure à 40 mm. Hg.

C'est le type d'une *décharge augmentée par stagnation* périphérique, comme dans l'insuffisance cardiaque.

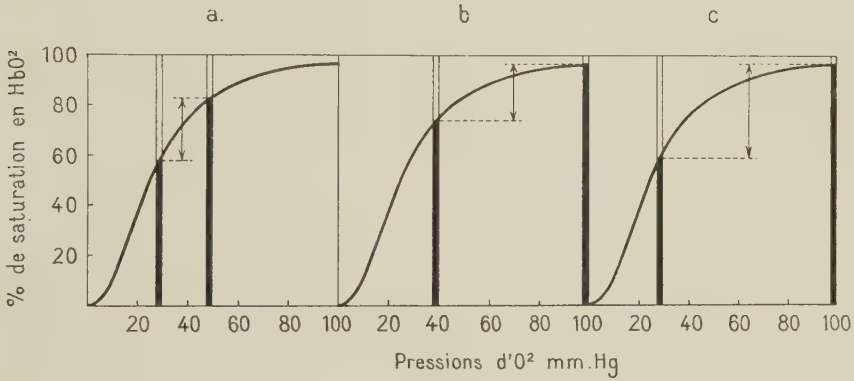


FIG. 12.

4° LA QUALITÉ DE L'HÉMOGLOBINE

L'un des facteurs contribuant, dans une large mesure, au maintien et aux variations du débit nécessaire en O^2 des tissus, est la qualité de l'hémoglobine représentée par son affinité envers l'oxygène. La variation de ce facteur est en même temps un des moyens les plus subtils d'accommodation que l'organisme connaisse.

Lors de la discussion sur la dérivée d'une courbe de dissociation, nous avons déjà vu les caractéristiques d'une courbe haute ou basse.

D'après la figure 13, nous constatons aisément qu'avec les variations de la courbe de dissociation (l'une haute, courbe *A,* avec 1/K = 2000, et l'autre basse, courbe *B,* avec 1/K = 10.000), l'utilisation, ou la décharge en O^2 par unité de sang (droites avec flèches), variera sensiblement entre les mêmes limites de tension de 100 à 40 mm. Hg. d'O^2.

D'ailleurs, à la page 287, 6°, nous avons vu que, dans les régions de la pression en O^2 supérieures à celle du point de croisement *c*

des courbes dérivées, le rendement est toujours supérieur pour la courbe basse.

Ainsi le rendement en O^2, qui n'est que la différence entre le volume d'O^2 fixé à deux tensions différentes, sera pour la courbe haute *A*, entre les tensions de 100 et 40 mm. Hg., de 2,88 cc. d'O^2 % équivalant à 14,4 % de la capacité totale (soit de 20 centimètres cubes %), tandis que, pour la courbe basse *B*, le rendement est de beaucoup supérieur, correspondant, entre les mêmes

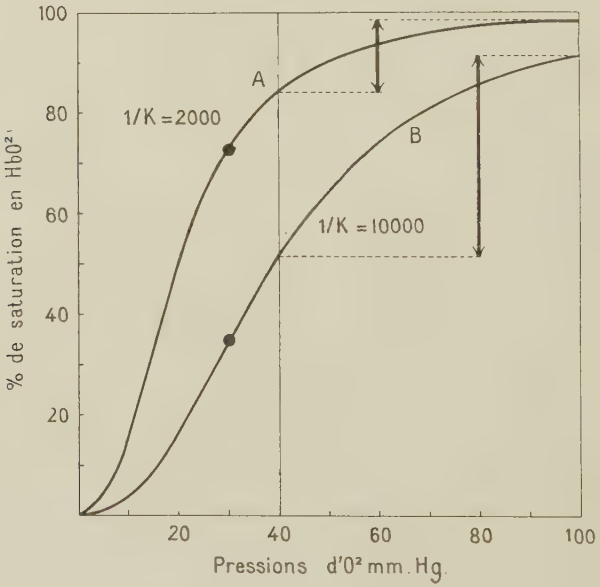


Fig. 13.

limites de la tension en O^2, à 8,18 cc. d'O^2 %, ce qui correspond à 40,9 % de la capacité totale de 20 centimètres cubes %.

Il résulte clairement de cette figure le grand avantage que l'organisme tire d'une pareille variation de la qualité de l'hémoglobine, variation qu'il utilise, comme nous le verrons encore, bien souvent, mais avec une certaine préférence dans les états anémiques.

Dans un chapitre précédent, nous avons étudié les facteurs que l'organisme utilise pour produire cette modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, si utile comme nous venons de le voir et comme nous le verrons encore par la suite.

5° La circulation de l'hémoglobine

Pour une hémoglobine donnée, saturée et déchargée, aux mêmes tensions en O_2, la quantité d'O_2 charriée et abandonnée aux tissus dépendra encore des conditions circulatoires.

Il va sans dire qu'à mesure que le débit cardiaque croît, donc à mesure que le volume de sang rejeté par le cœur gauche augmente par minute, la vitesse de la circulation augmentera dans la même proportion, pourvu que le calibre et le nombre des vaisseaux périphériques ouverts reste le même.

Par l'augmentation de la vitesse circulatoire, une même quantité d'hémoglobine fera, par unité de temps, un nombre supérieur de circuits sanguins, se chargera et se déchargera plus souvent, accomplira donc plus fréquemment sa fonction que ne le ferait la même quantité d'hémoglobine dans les mêmes conditions tensionnelles, mais contenue dans un sang à vitesse circulatoire plus réduite.

Nous pouvons exprimer ce fait en disant que le travail spécifique de l'hémoglobine est augmenté dans ce cas; de même, pour une vitesse circulatoire réduite, une quantité plus grande d'hémoglobine pourrait fournir un travail égal au premier ; néanmoins, dans ce cas, le travail spécifique de l'hémoglobine sera diminué, car l'unité d'hémoglobine charriera par unité de temps moins d'oxygène que dans le premier cas.

Aussi, l'organisme utilise souvent ce moyen d'accroître le débit en O_2 par l'augmentation du débit cardiaque, tel dans le travail et surtout chez les hyperthyroïdiens.

Mais il existe encore une autre possibilité circulatoire, déjà mentionnée à la page 294, par laquelle le débit en oxygène peut croître et qui, pour un certain débit cardiaque, consiste dans la déhiscence d'un nombre plus grand de capillaires périphériques avec augmentation de la surface de diffusion. Ceci produit, par contre, une diminution de la vitesse sanguine, ce qui permet un contact plus intime et plus prolongé entre l'hémoglobine des hématies et les tissus, favorisant de cette façon la décharge en O^2 de l'oxyhémoglobine.

Dans ce dernier cas d'un ralentissement de la vitesse circulatoire, moins d'hémoglobine pourrait accomplir le même travail par la décharge plus ample de l'oxyhémoglobine.

Mais, presque toujours, l'organisme recourt à ces deux modalités en associant l'augmentation du débit cardiaque avec une déhiscence capillaire périphérique plus complète. En général, à

ces deux phénomènes s'associe encore un accroissement de la masse sanguine.

De cette façon, le facteur circulatoire comprend :

1° Les modifications du débit cardiaque.

2° Les variations dans l'ouverture du barrage capillaire périphérique.

Du sens et de l'intensité de la variation de ces deux facteurs dépend la vitesse de la circulation.

3° Et, enfin, les variations dans la quantité d'hémoglobine circulante :

L'association et l'augmentation de ces trois facteurs circulatoires est caractéristique pour l'effort. De plus, dans cet état s'associe encore une modification qualitative de l'hémoglobine due surtout à l'acidose capillaire. Enfin, par la polypnée, la ventilation augmente, produisant une élévation de la tension en O^2 alvéolaire.

Voilà donc comment, afin de suppléer aux nécessités accrues en O^2 pendant l'effort, l'organisme met en jeu tous les mécanismes qui peuvent augmenter le débit en O^2.

Mais dans les divers états physio-pathologiques, bien que ces facteurs sont le plus souvent employés simultanément, néanmoins l'un d'eux prédomine.

Ainsi, dans les états anémiques, c'est par des modifications qualitatives de l'hémoglobine, abaissement de la courbe, que l'organisme supplée surtout l'O^2 nécessaire, tandis que, dans les états d'hyperthyroïdisme, c'est presqu'exclusivement aux modifications circulatoires qu'il recourt pour satisfaire le débit en O^2.

*
**

La figure 14 schématise les différents facteurs que nous venons d'énumérer et dont le rôle et l'importance ont été jusqu'à présent démontrés d'une manière rigoureuse à l'appui de la courbe de dissociation.

Par contre, le schéma fait ressortir d'une manière plus suggestive, mais beaucoup plus grossière, l'importance de ce que nous avons dénommé la qualité de l'hémoglobine, ainsi que le rôle des autres facteurs suppléant le débit en O^2.

C'est en prenant comme unité l'hémoglobine comprise dans un globule rouge représenté par un carré ouvert à sa partie supérieure, et sa charge en oxyhémoglobine, considérée fluide, par la partie en noir de celui-ci, que nous avons schématisé les différents facteurs énumérés :

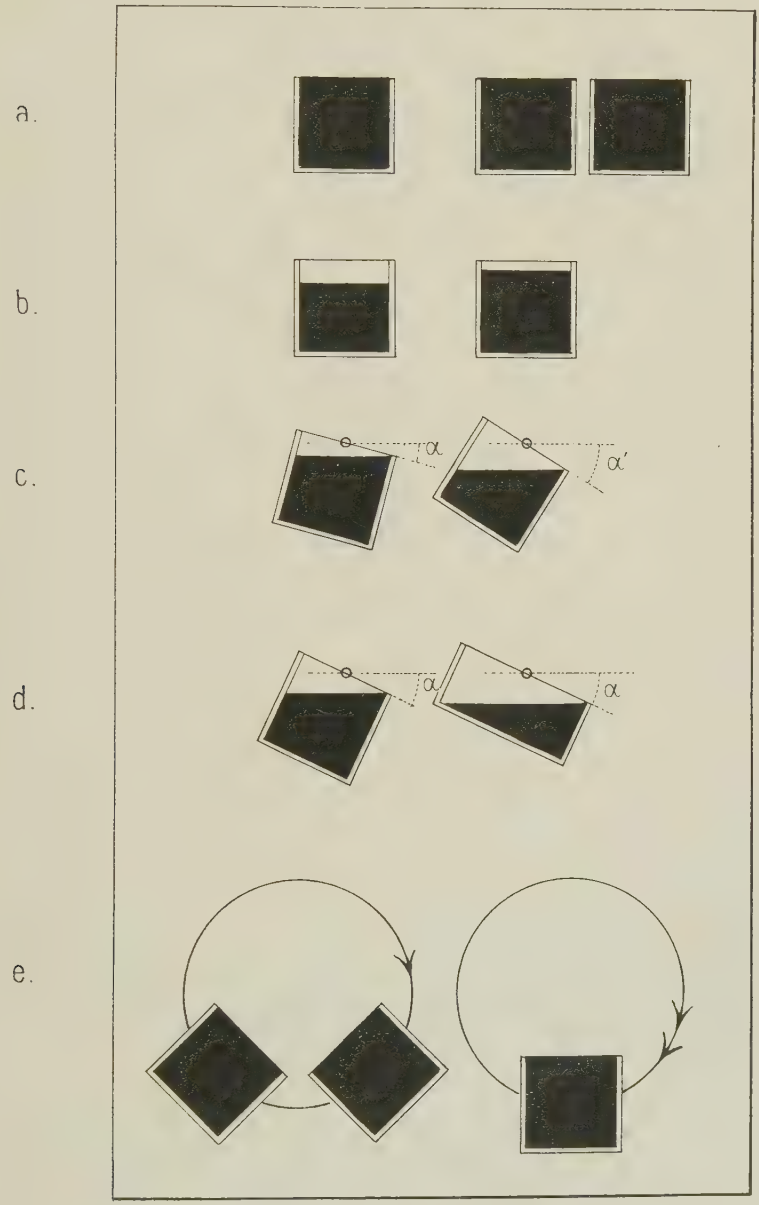


FIG. 14.

a) *Quantité de l'hémoglobine.* — Un besoin double en O^2 pourra s'accomplir par deux fois tant d'hémoglobine.

b) *Charge en* Hb O^2. — Elle est représentée par le niveau auquel arrive l'Hb O^2, dont le globule se charge par la partie supérieure ouverte.

c) *Décharge* en O^2. — La différence tensionnelle artério-tissulaire est représentée par l'inclinaison α et α' ; à mesure que celle-ci croit, l'Hb O^2 s'écoule et le globule se décharge davantage.

d) *Qualité de l'hémoglobine.* — Elle est représentée par une variation de forme du globule. En construisant un rectangle de même surface que le carré, on constate que, pour le même angle α d'inclinaison, une quantité plus grande d'Hb O^2 s'écoule du rectangle que du carré.

e) *Circulation de l'hémoglobine.* — La fonction que deux globules peuvent accomplir sera égale à celle d'un seul globule à vitesse double (cercle à doubles flèches).

Rappelons encore que l'un de nous, avec Aubert, Cosmulesco et Nestoresco [81], a établi une formule reliant tous les facteurs que nous venons d'étudier jusqu'à présent isolément, et qui détermine le taux de la consommation en O^2 de l'organisme.

Voici les considérations qui ont conduit à établir cette relation :

La quantité d'oxygène absorbée par l'organisme doit être égale au produit entre le débit cardiaque et la différence entre l'oxygène du sang artériel $O^2{}_a$ et celui du sang veineux $O^2{}_v$:

$$O^2 = \text{Débit}\,(O^2{}_a - O^2{}_v) \quad (1),$$

qui se déduit directement du principe de Fick (1870), d'après lequel :

$$\text{Débit} = \frac{O^2}{O^2{}_a - O^2{}_v}.$$

O^2 indique le nombre de centimètres cubes d'O^2 consommés par minute, qu'on détermine expérimentalement par un appareil à métabolisme.

$O^2{}_a$ est le nombre de centimètres cubes d'O^2 fixés par 100 centimètres cubes de sang artériel, et $O^2{}_v$, le nombre de centimètres cubes d'O^2 retrouvés dans 100 centimètres cubes de sang veineux ; $O^2{}_a - O^2{}_v$ est l'utilisation en O^2, c'est-à-dire la quantité d'oxygène qui est soustraite dans la transformation du sang artériel en veineux pendant le passage à travers les capillaires.

$O^2{}_a$ et $O^2{}_v$ peuvent s'exprimer, par rapport à l'hémoglobine présente, sous la forme Hb $O^2 y$, où Hb O^2 est la capacité totale en O^2 du sang et y le pourcentage de saturation en oxyhémoglobine du sang artériel y_a ou veineux y_v.

Mais y se trouve comme variable dans l'équation de Hill :

$$Kx^n = \frac{y}{100 - y}.$$

En remplaçant, dans l'équation (1), les valeurs $O^2{}_a$ par Hb $O^2 y_a$, et $O^2{}_v$ par Hb $O^2 y_v$, nous obtenons :

$$O^2 = \text{Débit} \times \text{Hb}\, O^2 (y_a - y_v).$$

En remplaçant de plus y_a et y_v par leurs valeurs déduites de l'équation de Hill citée plus haut : $y = \frac{100\, x^n}{1/K + x^n}$, nous obtenons l'équation finale ;

$$O^2 = \text{Débit} \times \text{Hb}\, O^2 \times \left(\frac{100\, x^n{}_a}{1/K_a + x^n{}_a} = \frac{100\, x^n{}_v}{1/K_v + x^n{}_v} \right).$$

On y voit relatés les cinq facteurs mentionnés :

a) *La quantité d'hémoglobine* est représentée par Hb O^2 ou capacité totale en O^2 (21,89 centimètres cubes °/₀).

b) *La charge de l'hémoglobine* se déduit de la pression x_a (100 mm. Hg. d'O^2), qui est la tension du sang artériel à laquelle s'est produite la charge en O^2.

c) *La décharche de l'hémoglobine* se déduit pareillement de la tension x_v (environ 40 mm. Hg. d'O^2), tension du sang veineux après la décharge de l'oxygène.

d) *La qualité de l'hémoglobine* exprimée par la constante *1/K* de l'équation de Hill (valeur normale, 3300). Les valeurs $1/K_a$ (sang artériel) et $1/K_v$ (sang veineux) ne diffèrent que très peu entre elles.

e) *La circulation de l'hémoglobine* est exprimée par le *Débit* cardiaque, quantité de sang rejetée par minute par le cœur gauche qui s'exprime en centaines de centimètres cubes, normalement 42,55 centaines, soit 4,255 litres de sang par minute.

Le but de cet exposé a été de faire mieux valoir la notion de variation qualitative de l'hémoglobine, comme critérium de laquelle nous avons choisi les variations de l'affinité de l'hémoglobine envers l'O^2, ainsi que de mieux faire ressortir l'importance de ce dernier facteur dans l'ensemble des autres facteurs qui assurent le transport et la décharge nécessaire en O^2.

III

LES VARIATIONS DE LA COURBE DE DISSOCIATION DANS DIVERS ÉTATS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

La variation des facteurs que nous avons énumérés jusqu'à présent, facteurs pourvoyant aux taux de la consommation en O^2 des tissus, doit dépendre du besoin en oxygène de ceux-ci. L'augmentation de ce besoin, par rapport au normal, sera suivie d'une modification de l'action de ces facteurs dans le sens d'un apport et d'une décharge accrue en oxygène, tandis que la diminution de ce besoin produira une modification de sens inverse. Il en résulte qu'avec les modifications du besoin en O^2 s'associera aussi une modification de l'affinité de l'hémoglobine envers l'oxygène, donc de la courbe de dissociation qui exprime la qualité de l'hémoglobine.

Du besoin relatif en oxygène des tissus.

Il s'agit donc d'établir, en premier lieu, une relation exprimant numériquement ce besoin relatif en O^2 des tissus.

Nous nous sommes arrêtés au rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, dont les variations nous ont paru faire le mieux prévoir les modifications de la courbe de dissociation.

En effet, si nous notons par MB O^2 la consommation en oxygène exprimée en centimètres cubes par heure et par mètre carré de surface corporelle (ce qui revient à la consommation de base en O^2, si celle-ci a été obtenue au repos et suivant les autres conditions nécessaires à la détermination du métabolisme basal), et si, d'autre part, nous notons par Hb O^2 la capacité totale en O^2 du sang, exprimée en centimètres cubes d'O^2 pour 100 centimètres cubes de sang, le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$ exprime la relation qui existe entre la demande et l'offre en oxygène. Le numérateur de ce rapport représente le métabolisme : il traduit les besoins en O^2 de l'organisme ; c'est donc *la demande en* O^2 de celui-ci, tandis que le dénominateur exprime la quantité d'hémoglobine qui peut assurer l'apport en O^2 : il représente donc *les possibilités d'offre en oxygène.*

Pour le normal, ce rapport a été trouvé être égal à :

$$\frac{8200}{21,89} = 380 = [82].$$

Le numérateur 8200 indique les centimètres cubes d'O^2 consommés par heure et mètre carré de surface corporelle (dans l'espèce, ce chiffre correspond au métabolisme de base) ; le dénominateur 21,89 représente la capacité totale en O^2, exprimée en centimètres cubes d'O^2 %, d'un sang contenant 100 % d'hémoglobine, d'après Sahli.

Le quotient 380 est un indice du besoin relatif en O^2 des tissus ; on peut tout aussi bien dire que c'est l'indice de la quantité relative en oxygène que l'unité d'hémoglobine pourrait offrir par heure aux tissus : *c'est donc un indice du travail spécifique de l'hémoglobine.*

Aussi, l'augmentation de ce rapport indique un besoin relatif en O^2 accru ou bien un travail spécifique de l'hémoglobine augmenté. C'est pour satisfaire à ces exigences accrues en O^2 que l'organisme modifie les facteurs qui interviennent dans le transport de ce gaz. Ainsi, la qualité de l'hémoglobine (exprimée par 1/K) subit souvent une modification permettant une plus ample libération d'oxygène, ce qui revient à un abaissement de la courbe de dissociation (augmentation de 1/K).

Par contre, la diminution de ce rapport montre un besoin relatif en O^2, ou un travail spécifique de l'hémoglobine diminué par rapport au normal, ce qui conduira certainement l'organisme à mettre en jeu des moyens frénateurs dans la libération de l'oxygène, parmi lesquels on remarque souvent une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène avec élévation de la courbe, conduisant à une moindre libération d'O^2 aux tissus.

De ces considérations, il ressort que l'étude des variations du rapport $\frac{\text{MB } O^2}{\text{Hb } O^2}$ pourrait nous être utile pour en déduire le sens de la variation de la courbe de dissociation, donc de la valeur 1/K. En effet, dans une série de cas pathologiques et normaux, le rapport indiqué plus haut paraît présenter un certain parallélisme avec la valeur 1/K.

De plus, ce rapport nous servira par la suite comme critérium pour une classification de certains cas pathologiques.

Nous aurions encore à mentionner la possibilité de deux autres rapports, où l'offre en O^2 peut être envisagée d'un autre point de vue, et qui pourraient tout aussi bien servir d'indice du besoin relatif en oxygène des tissus.

Le premier de ces rapports: $\frac{\text{MB O}^2}{\text{capacité vitale,}}$ représente la relation entre le métabolisme (MB O^2) et la capacité vitale du poumon. Ces deux facteurs seront exprimés en centimètres cubes d'oxygène.

En effet, si on a considéré jusqu'à présent l'hémoglobine simplement comme une substance qui offre l'oxygène, il n'est pas moins vrai que sa charge en ce gaz dépend de la surface fonctionnelle pulmonaire, qui est proportionnelle à la capacité vitale pulmonaire.

L'offre en oxygène dépendra donc primordialement de la *capacité vitale*, et c'est pour ce motif que nous avons introduit la capacité vitale dans le rapport cité plus haut, exprimant l'offre en oxygène. La diminution de la capacité vitale, qu'on trouve dans divers états pathologiques pulmonaires, produira une augmentation du rapport, donc un accroissement du besoin relatif en oxygène, et une augmentation du travail spécifique de l'hémoglobine par la mise en jeu des facteurs déjà connus.

Le second rapport : $\frac{\text{MBO}^2}{\text{Débit}}$, tout en considérant l'hémoglobine comme substance offrant de l'oxygène, tient compte de la vitesse de sa circulation exprimée indirectement par le débit cardiaque (qu'on pourrait représenter par le nombre de centimètres cubes d'O^2 charrié par heure et mètre carré) ; MB O^2 est le métabolisme.

Ce rapport ne représente d'ailleurs que l'utilisation déduite de la formule de Fick (Débit $= \frac{\text{Métab.}}{O^2_a - O^2_v}$, d'où : $O^2_a - O^2_v = \frac{\text{Métab.}}{\text{Débit}}$. Or, $O^2_a - O^2_v$ est précisément l'utilisation en O^2.

Les variations de ce rapport seront pareillement suivies d'une modification du besoin relatif en O^2, donc d'une variation de l'utilisation et, par conséquent, de la qualité de l'hémoglobine exprimée par son affinité envers l'oxygène.

L'étude quantitative de ces deux derniers rapports exprimant le besoin relatif en O^2 pourrait tout aussi bien servir à une classification des divers états physio-pathologiques, permettant en même temps de prévoir le sens et l'intensité de l'accommodation des facteurs pourvoyant aux taux de la consommation en O^2, donc aussi des variations de la courbe de dissociation.

Passons maintenant en revue les variations de la courbe de dissociation dans divers états physio-pathologiques.

A. — ÉTATS PHYSIOLOGIQUES

Parmi ceux-ci, nous étudierons les variations qualitatives de l'hémoglobine (exprimées par la valeur 1/K) avec l'âge, pendant la grossesse, le travail et aux altitudes.

1° L'âge et la valeur 1/K

C'est un fait bien connu qu'en général les protéines ont un cycle évolutif en rapport avec leur âge. En effet, un sol colloïdal tend, avec le temps, vers une gélification avec perte de ses propriétés réversibles. Ces phénomènes doivent probablement s'accompagner, chez les albumines, de modifications structurales.

Ainsi, déjà en 1900, Marinesco [83] avait insisté sur les modifications structurales survenant dans les cellules nerveuses des sujets âgés. Il put, par la suite, grâce à ses recherches ultramicroscopiques, établir que ces modifications ne sont qu'une manifestation constante de la sénilité cellulaire, et attribuer leur apparition aux modifications de charge électrique des grains colloïdaux constituant la cellule; c'est ainsi qu'il vint à soutenir une théorie colloïdale de la vieillesse [84].

D'autre part, Carell et ses collaborateurs [85] [86] ont établi que le sérum des animaux âgés est une hétéro-albumine pour l'animal jeune, et qui peut même être toxique pour ce dernier. Chez l'homme, ils ont pu démontrer que, tandis que le sérum des enfants injecté chez le lapin n'a aucune influence sur celui-ci, au contraire, le sérum des vieillards produit chez cet animal des états de choc manifestes.

Ces modifications avec l'âge doivent probablement se retrouver de même chez l'albumine, que nous étudions, l'hémoglobine.

Picado [87] a pu, en effet, démontrer qu'on peut obtenir chez le lapin des hémolysines spécifiques contre les hématies des animaux jeunes et vieux.

Nous avons d'ailleurs appris à connaître que l'hémoglobine du nouveau-né diffère, par certaines de ces propriétés chimiques [42] et cristallographiques [14], de celle de l'adulte ; nous en concluons qu'il doit certainement exister des différences, peu marquées d'ailleurs, d'un âge à l'autre, que nous ne connaissons aujourd'hui que très peu.

Ainsi, Haurowitz [88] a pu démontrer chez le nouveau-né, pendant les premiers mois, des variations progressives de la

résistance de l'hémoglobine à la dénaturation par la soude caustique.

D'autre part, les recherches faites par l'un de nous, en collaboration avec Aubert et Cosmulesco [89], ont aussi démontré la variation qualitative de l'hémoglobine du nouveau-né.

Dans ce but, nous avons déterminé la courbe de dissociation chez le nouveau-né, quelques heures après la naissance, en obtenant du sang par ponction du sinus médian à travers la grande fontanelle. Les résultats obtenus montrent clairement une élévation de la courbe de dissociation, donc un abaissement de la constante, $1/K = 2000$ (moyenne de 6 cas), par rapport au chiffre normal, $1/K = 3300$.

La capacité totale en O^2 (moyenne des 6 cas mentionnés) a été trouvée : 27,6 cc. d'O^2 %, supérieure donc à celle de la normale : 21,89 cc. %. Cette élévation de la capacité totale est due à une polyglobulie marquée.

Le rapport $\frac{\text{MB } O^2}{\text{Hb } O^2}$, que nous avons choisi pour déduire le sens de la variation de 1/K (de l'affinité de l'hémoglobine envers l'O^2), a été trouvé, chez le nouveau-né, être $\frac{6260}{27,6} = 227$, donc de beaucoup diminué par rapport à la valeur normale de ce rapport de 380 (pp. 302-303). Cette diminution est due, d'une part, au métabolisme relativement réduit du nouveau-né, 6,26 litres d'O^2 par heure et mètre carré, moyenne déduite des valeurs de Talbot [90], et qui est le numérateur; d'autre part, à l'augmentation de la capacité totale (27,6 cc. d'O^2), qui est le nominateur.

La diminution de ce rapport indique, comme nous l'avons vu, un besoin relatif en oxygène diminué, en d'autres mots que l'unité d'hémoglobine aura à charrier moins d'oxygène aux tissus que normalement, ce qui veut dire que le travail spécifique de l'hémoglobine sera pareillement diminué.

Il en résulte que l'organisme mettra probablement en jeu des mécanismes frénateurs dans la libération de l'oxygène aux tissus, tels, par exemple, l'élévation de la courbe de dissociation (abaissement de 1/K), ce qui fut d'ailleurs vérifié expérimentalement par l'un de nous, en collaboration avec Aubert, Cosmulesco et Sloboziano [89].

La modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène chez le nouveau-né, avec élévation de la courbe ($1/K = 2000$), doit être due, d'après ces recherches, à une modification intraglobulaire, soit du milieu, soit de l'hémoglobine elle-même, car

le milieu extérieur plasmatique ne paraît pas avoir subi une alcalinisation à laquelle on pourrait attribuer cette modification ; au contraire, le milieu plasmatique a été trouvé légèrement plus acide que normalement, ce qui exclut l'influence de celui-ci sur l'élévation de la courbe de dissociation. Il en résulte que nous devons admettre, chez le nouveau-né, *une modification de vraie spécificité de l'hémoglobine,* qui se traduit par une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine envers l'O^2, laquelle constitue la variation qualitative de l'hémoglobine de celui-ci.

Des recherches ultérieures, concernant cette qualité chez les vieillards, montreront peut-être des différences qualitatives entre l'hémoglobine de ceux-ci et celles des sujets plus jeunes, ce qui ne ferait que confirmer davantage le fait d'une variation qualitative de l'hémoglobine avec l'âge.

Au point de vue physiologique, l'accroissement de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, chez le nouveau-né, éclaire d'une manière frappante la possibilité des échanges gazeux à travers le placenta, entre le sang du fœtus et celui de la mère. En effet, c'est par le moyen d'une affinité accrue de l'hémoglobine pour l'O^2 que ce gaz peut passer du sang maternel au sang fœtal.

Cette interprétation est soutenue pareillement par Haurowitz [91] qui s'exprime, à propos de notre travail, de la manière suivante :

« Das foetale Haemoglobin unterscheidet sich von jenem des Erwachsenem, durch eine höhere Affinität zu Sauerstoff ; es vermag also dem Mütterlichen Blut Sauerstoff zu entziehen und dadurch dem Foetus auch unter ungünstigen Bedingungen Sauerstoff zuzuführen. »

La connaissance de la différence entre la courbe de dissociation de l'hémoglobine maternelle et fœtale fait vivement ressortir le processus intime des échanges gazeux au niveau du placenta.

En effet, on sait que le sang artériel maternel se déverse dans les espaces lacunaires du placenta (sinus placentaires), dans lesquels plongent les villosités du placenta fœtal où circule le sang du fœtus prêt à être oxygéné.

C'est à ce niveau que doit se produire un équilibre tensionnel en O^2 entre ces deux sangs.

Dans la figure 15, *A*, l'on voit que la courbe de dissociation du fœtus *(F)* est plus élevée que celle de la mère *(M)* ; il en ressort qu'à la même tension en oxygène, correspondant à celle des

lacunes placentaires maternelles, soit de 70 mm. Hg. (ou du fait de la stagnation, il est fort probable que la tension en O^2 doit être diminuée par rapport à celle du sang artériel), la saturation en oxygène du sang fœtal est plus grande (95,4 %) que celle du sang maternel (92,6 %).

De plus, la quantité d'O^2 fixée par l'unité de volume du sang fœtal, par rapport à celui de la mère, est, du fait de la polyglobulie, encore plus grande que ne le montrent les courbes de la figure 15, *A*, qui, en exprimant la saturation en O^2, sont réduites, comme on le sait, à une même capacité totale en O^2.

Par contre, la figure 15, *B*, représente les courbes des volumes d'oxygène et montre, d'une manière absolue, l'exacte différence entre le contenu en O^2 du sang maternel (courbe *M*) et fœtal (courbe *F*) pour la même tension en O_2 de 70 mm. Hg.

On constate qu'à cette tension probable des sinus, la courbe fœtale *(F)* fixe 26,3 cc. d'O^2 %, tandis que la courbe maternelle *(M)* ne fixe que 18,52 cc. d'O^2 %.

Nous pouvons dire encore que la figure 15, *A*, met surtout en valeur les différences qualitatives de l'hémoglobine, tandis que les courbes de la figure 15, *B*, masquent ces dernières, mais mettent en évidence surtout les différences quantitatives.

2° La courbe de dissociation pendant la grossesse

Les considérations citées plus haut nous amènent d'une façon naturelle au sujet des variations qualitatives de l'hémoglobine de la femme enceinte.

Pour avoir quelques indications préliminaires sur le sens de la modification de l'affinité de l'hémoglobine envers l'O^2 pendant cet état physiologique, nous nous rapporterons à la formule que nous avons proposée à cette fin, c'est-à-dire le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$; analysons chacun des facteurs de ce rapport.

Le métabolisme de base (MB O^2) chez la femme enceinte serait, d'après la majorité des auteurs, tels que : Magnus Lévy [92], Zunz [93], Baer [94], H. et H. Root [95], Bouthby et Sandiford [96], Klaften [97], Du Bois [98], Terroine [99], sinon normal, légèrement accru et dépasse, dans les derniers mois de la grossesse et surtout avant la délivrance, rarement plus de 20 %.

La capacité totale en O^2 (Hb O^2). — La majorité des auteurs admettent l'existence, pendant la grossesse, d'une hydrémie, ce qui revient à dire qu'il existe un certain degré d'anémie.

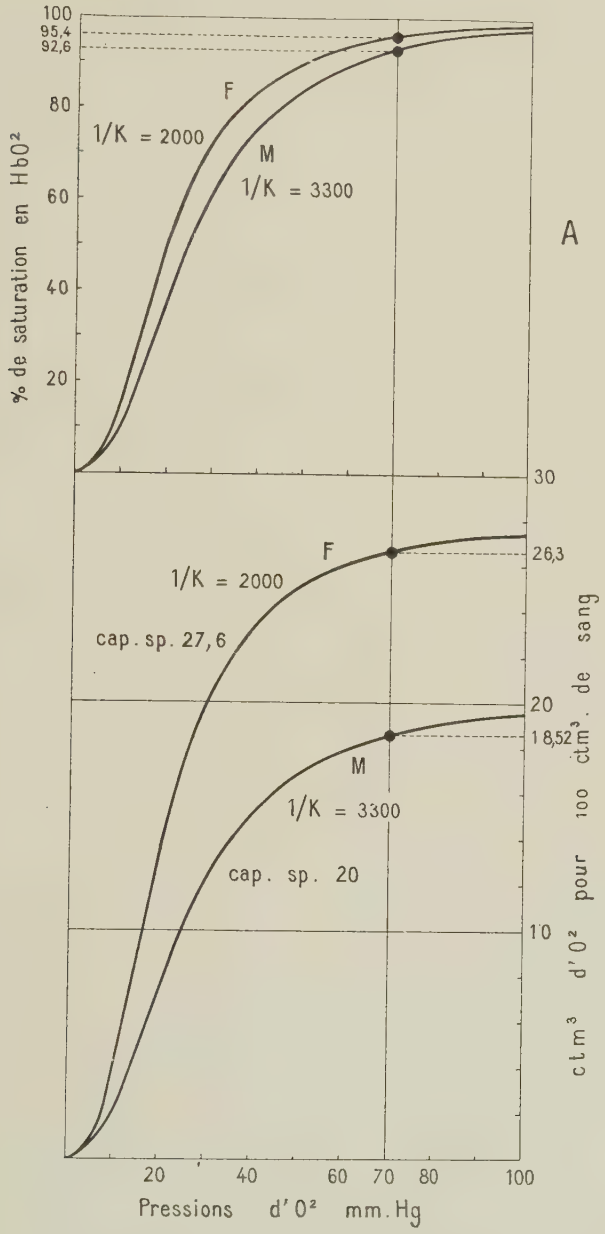

100
95,4
92,6
80
60
40
20
% de saturation en HbO²
F
1/K = 2000
M
1/K = 3300
A
30
26,3
20
18,52
10
F
1/K = 2000
cap. sp. 27,6
M
1/K = 3300
cap. sp. 20
c.t.m³ d'O² pour 100 c.t.m³. de sang
20
40
60
70
80
100
Pressions d'O² mm. Hg

Fig. 15.

Il en résulte que la valeur de notre rapport augmentera, par rapport à la normale, tant par l'augmentation du numérateur que par la diminution du dénominateur. Par conséquent, le besoin relatif en oxygène des tissus augmentera, ainsi que le travail spécifique de l'hémoglobine. Si, d'autre part, nous admettons que les facteurs pourvoyant au besoin en O^2, déjà cités, restent constants, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène diminuera afin de suppléer à ce besoin accru.

Du point de vue expérimental, nous manquons malheureusement des dates confirmant notre assertion à ce propos, excepté celles que nous avons pu obtenir du classique travail de Hasselbalch [100] concernant le calcul du *p*H sanguin, et d'où nous avons pu calculer la valeur 1/K en partant de la valeur — log. K, que Hasselbalch relate dans son travail, à propos de quelques cas de gravidité.

Dans ce travail, la différence de la valeur 1/K *ante* et *post partum* est en vérité minime, et ce n'est que dans un seul cas que nous trouvons confirmée expérimentalement l'existence de l'abaissement de la courbe de dissociation pendant la grossesse, donc *ante partum*.

Voilà le tableau extrait du travail de Hasselbalch démontrant ce fait et où, en partant de la valeur — log. K, nous avons calculé les valeurs correspondantes de 1/K, ainsi que ces valeurs corrigées pour une tension en CO^2 de 40 mm. Hg.

	P. CO^2	P. O^2 x	Satur. en Hb 0^2 °/₀ y	— log. K	1/K	1/K à 40 m/m CO^2
Ante partum...	49.75	29,5	55,4	3,58	3810	3150
Post partum...	44,7	33,9	66,1	3,53	3440	3090

On constate, en effet, que les valeurs de 1/K, *ante partum*, sont plus élevées que celles *post partum*, ce qui signifie que, dans ce cas, la courbe de dissociation pendant la grossesse a été plus basse qu'après la délivrance.

De plus, comme l'existence d'une acidose relative est unanimement admise par tous les auteurs, tels que : Hasselbalch [100] [101], Tesauro [102], Scaglione [103], Lévy-Solal [104], M. Labbé [105], Bock [106], Schmidt [107], Trumper [108], etc., il sera donc fort probable que, par suite de cette acidose, l'affinité de l'hémoglobine envers l'O^2, ainsi que la courbe de disso-

ciation, seront abaissées pendant la grossesse, ce qui constitue la modification qualitative de l'hémoglobine que nous recherchons.

Cette modification étant due à l'acidose, la modification qualitative de l'hémoglobine ne sera que d'ordre fonctionnel.

Disons encore que cet abaissement de la courbe de dissociation pendant la grossesse ne fait que favoriser les échanges gazeux entre le fœtus et la mère, en augmentant la différence d'affinité envers l'oxygène de leurs hémoglobines.

3° L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène pendant le travail

Nous passerons maintenant à l'étude d'un des états physiologiques les plus importants : le travail et l'effort, qui, comme manifestations énergétiques indispensables à la lutte pour l'existence, doivent certainement présenter les plus subtiles et les plus parfaites accommodations de la fonction de transport et de décharge en oxygène, afin d'obtenir, de la part de la machine humaine, un rendement maximum.

L'intensité d'un effort est, en premier lieu, liée aux possibilités d'apport et de transport de l'oxygène, et ceci dépend, en une certaine mesure, des possibilités d'accommodation des facteurs maintes fois cités.

En ce qui concerne la question qui nous intéresse, la qualité de l'hémoglobine et sa courbe de dissociation, adressons-nous d'abord, comme nous l'avons déjà fait, au rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$

Le métabolisme (MB O^2) pendant le travail se compose, d'après Rubner, de trois facteurs : *a)* métabolisme de base, quantité inéluctable; *b)* action spécifique dynamique des aliments, et *c)* métabolisme de la contraction musculaire. Parmi ces facteurs, le métabolisme de la contraction musculaire est le plus important et varie en même temps extrêmement, selon le travail accompli. C'est donc de lui que nous devons surtout tenir compte.

Ainsi. pour les labeurs professionnels les plus durs, la quantité d'énergie produite par l'organisme, répartie sur les vingt-quatre heures, n'atteint que des valeurs cinq fois plus grandes que les chiffres trouvés pour une vie sédentaire (Rubner [109]).

Au contraire, pendant l'effort sportif, l'accroissement de l'énergie de contraction dégagée et répartie par heure présente, par rapport au méabolisme de base, des valeurs beaucoup plus grandes que celles produites par le travail professionnel. Ainsi,

d'après Mallwitz et Rautmann [110], la course à pied, faite avec une vitesse de 19,5 km, par heure, réclame un surplus de 3520 calories pour 100 calories de base, ce qui revient à un excès de calories de 35,2 fois celles du métabolisme basal.

Quant au second facteur du rapport, la capacité totale (Hb O^2), il subit pareillement une augmentation assez sensible. On a cité à ce propos, chez les cyclistes, des chiffres d'hématies dépassant 6.000.000 (Ackermann et Lebrecht [111]); atteignant même, d'après les observations de Herxheimer [112], 7.120.000.

Comme on le voit, la polyglobulie de l'effort n'atteint qu'un degré d'augmentation assez réduit par rapport à celui du métabolisme, ce qui fait que, pendant l'effort, le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$ suivra surtout l'accroissement du métabolisme et augmentera, par conséquent, avec celui-ci.

Cette augmentation est, comme nous l'avons déjà vu, l'indice d'un accroissement du besoin relatif en O^2 des tissus.

Nous pouvons donc déduire, *a priori*, que si l'accommodation de l'organisme pendant l'effort porte sur une modification de la courbe de dissociation, ce sera plutôt dans le sens d'un abaissement de celle-ci, favorisant de cette façon la libération de l'oxygène.

En effet, les travaux de Barcroft [113] [114] et d'Eppinger [115], avec leurs collaborateurs, ont démontré l'existence réelle d'un abaissement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pendant le travail. Cet abaissement doit être dû, pour les courbes d'Eppinger, au moins à une augmentation de la concentration des ions d'hydrogène du plasma, car bien que les deux courbes, avant et après le travail, aient été obtenues à la même tension en CO_2 de 50 mm. Hg., cela ne signifie nullement que le *p*H sanguin fut le même dans les deux cas. Comme le *p*H sanguin dépend du rapport $\frac{CO_3H\ Na}{CO_2}$, il s'ensuit que, pour une tension en CO^2, le *p*H dépendra de la réserve alcaline (CO_3 H Na); or, comme celle-ci s'abaisse pendant le travail à cause de la fixation des acides non volatils, tels que l'acide lactique, il en résulte une diminution du *p*H sanguin, donc une acidification plasmatique.

L'augmentation de l'acide lactique, la diminution de la réserve alcaline et l'accroissement de la concentration en ions d'hydrogène du plasma, sont des faits bien connus pendant le travail.

Il paraît donc que le facteur le plus important qui pourrait produire la modification de la courbe de dissociation pendant le

travail, serait la concentration en ions d'hydrogène du plasma, car nous ne connaissons pas, jusqu'à présent, des modifications de vraie spécificité de l'hémoglobine pendant cet état.

Néanmoins, en analysant les données plus anciennes de Barcroft [116] (voir tableau ci-joint), concernant les variations de la constante K et du *p*H sanguin, produits sous l'influence de l'effort fait pendant diverses ascensions à pied, on constate qu'il n'existe

K	1/K	*p*H	CH $\times 10^8$	$\alpha = \frac{1/K}{CH \times 10^8}$
0,000.29	3450	7,29	5,13	673
0,000.24	4170	7,22	6,03	691
0,000.17	5880	7,09	8,13	723
0,000.13	7700	7,02	9,55	806

pas un parallélisme parfait entre le CH $\times 10^8$ et la valeur 1/K, comme cela devrait se produire si cette dernière valeur n'était dépendante que du CH sanguin. (Ces deux dernières valeurs ont été déduites des dates données par Barcroft, concernant la constante K et le *p*H sanguin.)

En effet, le coefficient $\alpha = \frac{CH \times 10^8}{1/K}$ (voir tableau), déduit de l'équation de Peter-Barcroft, augmente avec l'augmentation de 1/K, ce qui indique que la variation de ce dernier n'est pas simplement due aux variations concomitantes du CH plasmatique, mais encore à d'autres facteurs intra-hématiques, tels qu'une variation de vraie spécificité de l'hémoglobine.

Notons encore que 1/K augmente avec l'accroissement de l'effort d'ascension, ce qui correspond à un abaissement parallèle de la courbe de dissociation.

Relevons aussi que la modification de la courbe de dissociation observée pendant l'effort doit être encore plus accentuée au niveau des capillaires à cause de l'acidification locale plus intense, ainsi qu'à cause de l'élévation de la température, qui elle aussi contribue à l'abaissement de la courbe.

Enfin, l'utilisation en oxygène, qui résulte d'une pareille courbe, augmente par le seul fait de son abaissement.

Mais, d'autre part, l'utilisation augmente encore par le léger accroissement de la charge en O^2, à la suite de l'élévation de la tension alvéolaire, conséquence de l'hyperventilation, et, d'autre part, par une décharge plus ample dans les capillaires. D'ailleurs, la tension en oxygène du sang veineux, tension de la décharge en O^2, diminue constamment pendant le travail et surtout après

l'entraînement. Ainsi, Fredericia [117], déterminant la tension en O^2 du sang veineux de l'artère pulmonaire, trouva, chez l'animal au repos, 44,5 mm. Hg. d'O^2, tandis que, chez l'animal fatigué après le travail, 35,2 mm. Hg.

Ces trois facteurs : accroissement de la décharge en O^2, abaissement de la courbe de dissociation et augmentation de la décharge par abaissement de la tension veineuse, conduisent à un accroissement manifeste du coefficient d'utilisation qui s'élève, selon les recherches de Krogh et Lindhard [118], de 0,28-0,60 au repos, à 0,73 pendant et après le travail. La plus grande valeur observée fut celle de Lindhard, qui trouva un coefficient d'utilisation atteignant 0,84 [119]. Au repos, cette utilisation est plus grande chez les enfants que chez l'adulte; elle augmente surtout avec le « training ».

En résumé, nous voyons que, pendant le travail et l'effort, l'organisme met en jeu la totalité des facteurs qui peuvent assurer le taux de la consommation en oxygène.

La mise en branle de tous ces phénomènes paraît être l'adrénalinémie, ainsi que l'acide lactique libéré pendant la contraction musculaire avec l'acidose locale et générale consécutive.

Mais, à part, les trois facteurs cités plus haut qui font augmenter considérablement l'utilisation par :

1° L'augmentation de la charge en O_2, comme conséquence de l'hyperventilation.

2° L'abaissement de la décharge en O^2 dû à la diminution de la tension veineuse en O^2.

3° Et surtout l'abaissement de la courbe de dissociation, l'augmentation importante du facteur circulatoire, joue un rôle des plus importants.

Aussi, observons-nous régulièrement, pendant le travail, encore les faits suivants :

4° Augmentation de la quantité d'hémoglobine par l'expulsion des hématies de la rate qui se contracte (Barcroft [79]), avec augmentation de la masse sanguine.

5° Et l'accroissement du débit cardiaque proportionnellement au travail produit associé à une déhiscence capillaire périphérique, facteurs qui ne sont pas sans influence sur la vitesse circulatoire.

Enfin, pour terminer, nous rappellerons encore une fois que la modification qualitative de l'hémoglobine pendant l'effort est plutôt d'ordre fonctionnel, car l'abaissement observé de la courbe, de forme méionectique, est surtout dû à l'accroissement de la concentration en ions d'hydrogène du plasma.

4° Adaptation de l'hémoglobine aux altitudes

On connaît à ce sujet, les travaux plus anciens cités par Barcroft, concernant les modifications de la courbe de dissociation aux altitudes et dont les résultats ont déjà été en partie mentionnés aux pages 312-13; mais l'abaissement de la courbe de dissociation observée était plutôt dû à l'effort et à la fatigue de l'ascension qu'à l'adaptation aux altitudes mêmes.

Les résultats les plus précis à ce sujet, relatés par Barcroft dans ces « Lessons from High altitudes » [80], sont l'œuvre de l'expédition anglo-américaine, dont il fut membre en 1921-1922. Ces résultats ont été obtenus dans les Andes péruviennes, à Cerro de Pasco, à une altitude de 14.200 pieds (environ 4325 mètres) et même au delà, allant jusqu'à 16.000 pieds (4870 mètres).

En partant de Lima, situé au niveau de la mer, on peut arriver en neuf heures, avec tout le confort possible, grâce au chemin de fer central du Pérou, jusqu'à une altitude de 16.000 pieds. On se trouve, de cette manière, dans les meilleures conditions pour étudier l'effet de l'abaissement de la pression atmosphérique sur la courbe de dissociation, avec exclusion des autres facteurs qui pourraient fausser les résultats, tels que le froid, la fatigue et le manque d'alimentation.

A l'altitude de Cerro de Pasco (14.200 pieds), la pression barométrique, comme nous l'avons vu déjà page 293, n'est que de 460 mm. Hg., ce qui revient à une pression partielle de 96,4 mm. Hg. d'O^2, au lieu de 160 mm. Hg., qui est celle qu'on trouve pour ce gaz au niveau de la mer. La tension alvéolaire en O^2 déterminée chez les membres de l'expédition fut trouvée, à cette pression barométrique, variant entre 59 et 51 mm. Hg.

La tension de l'O^2 artériel variait entre 57-40 mm. Hg., et sa saturation en oxyhémoglobine entre 91 et 82,5 % [120].

Par suite de l'hyperventilation survenant à ces altitudes, la tension du CO^2 alvéolaire a été trouvée diminuée, comme cela a été d'ailleurs prouvé dans d'autres expéditions. Ainsi, à Cerro, la tension du CO^2 alvéolaire d'un des membres de l'expédition (M...), tombe de 40,4 mm., au niveau de la mer, à 26 mm. Hg., tension qu'on trouve aussi chez les natifs habitant ces altitudes [121]. Le sang subit, de son côté, une alcalinisation manifeste, laquelle, pour l'un des membres de l'expédition péruvienne (R...), s'élève de *p*H 7,3 au *p*H 7,45 [122]; la réserve alcaline, ainsi que la courbe de dissociation du CO^2, furent

trouvées par contre nettement abaissées à ces altitudes, par rapport à celles trouvées au niveau de la mer [123]. Ces modifications humorales sanguines ne peuvent pas être sans effets sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ; aussi fut-elle trouvée, chez Binger, membre de l'expédition, nettement élevée [124] en comparaison de celle obtenue chez ce même sujet au niveau de la mer. De plus, on observa que les natifs, vivant constamment à ces altitudes, possèdent une courbe de dissociation fortement élevée presque identique, donc, à celle de Binger trouvée à l'altitude de Cerro.

Cette élévation de la courbe doit correspondre à une diminution de la constante 1/K. En calculant (voir pp. 265-66) des données relatées dans le travail de Barcroft [120], la valeur de 1/K fut trouvée, chez le sujet P... (à $x =$ 48 mm. Hg. et $y = 91$ % saturation), égale à 1580, et pour le sujet B... (à $x = 40$ mm. et $y =$ 83,5 % saturation), égale à 2000, chiffres beaucoup diminués par rapport à celui de nos cas normaux de $1/K = 3300$.

Il est à remarquer que ces valeurs de 1/K correspondent à une tension alvéolaire du CO^2 d'approximativement 27 mm. Hg., bien inférieure à la normale de 40 mm. Hg., et si on faisait la correction pour 40 millimètres, la valeur de 1/K deviendrait à peine 2150 et 2800, encore inférieure au chiffre de nos cas normaux, ce qui prouve une fois de plus l'élévation considérable que ces courbes ont subi à de telles altitudes.

Relevons encore une importante modification sanguine, la polyglobulie des altitudes qui, pour les membres de l'expédition, atteignit à Cerro, approximativement, 6.300.000 d'hématies par centimètre cube [125], ce qui correspond à 126 % d'hémoglobine, d'après Sahli, ou à une capacité totale d'environ 25,2 cc. d'O^2 %.

(Ces chiffres ont été déduits du nombre des hématies en prenant, comme base normale, 5.000.000 d'hématies correspondant à 100 % d'hémoglobine à capacité totale de 20 centimètres cubes %.)

Pour les natifs de ces hautes régions, la polyglobulie était encore plus accentuée, s'élevant à 7.250.000 d'hématies, donc à 145 % d'hémoglobine avec un capacité totale de 29 centimètres cubes d'O^2 %.

En résumé, trois séries de phénomènes caractérisent les modifications sanguines des altitudes : ce sont *l'alcalose*, *l'élévation de la courbe de dissociation* et *la polyglobulie*.

Voyons maintenant quels sont les avantages fonctionnels d'une pareille courbe haute à de telles altitudes.

Consultons, à ce propos, la figure 16; elle nous montre les courbes de dissociation d'un membre quelconque de l'expédition au niveau de la mer *(Mm)* et à l'altitude de 14.200 pieds *(Ma)*, ainsi que celle d'un natif *(N)* vivant à Cerro.

La figure 16, *A*, nous montre les courbes de dissociation relatives, c'est-à-dire réduites à la même quantité d'hémoglobine, tandis que la figure 16, *B*, nous représente les courbes absolues des volumes d'O^2 fixées, tenant compte des variations de la capacité totale en O^2 du sang, donc de l'hyperglobulie.

On constate qu'à la tension de 50 mm. Hg. d'O^2, correspondant à la tension de l'air alvéolaire à Cerro, une courbe haute présente une saturation supérieure en O^2 à celle d'une courbe basse. Ainsi, la figure 16, *A*, nous montre que la courbe basse *(Mm)* (1/K = 3300) présente une saturation de 84,4 %, tandis que la courbe haute *(Ma)* (1/K = 2000) est à 90 % saturée en Hb O_2.

Les valeurs absolues des volumes d'O^2, fixées figure 16, *B*, sont encore plus éloquentes, car. à cette tension de 50 mm. Hg., l'hémoglobine à courbe basse *(Mm)* (niveau de la mer) fixe 16,88 cc. d'O^2 %, tandis que le sang du même sujet à Cerro, avec polyglobulie et une courbe haute, fixe 22,7 cc. d'O^2 %, donc 5,82 cc. d'O^2 en plus qu'au niveau de la mer, et celle d'un natif fixe encore davantage, 26,1 cc. d'O^2 %.

L'élévation de la courbe favorise donc l'augmentation de la charge en O^2 de l'hémoglobine, donc de la saturation en Hb O^2, surtout à des tensions plus basses en O^2. L'hyperglobulie contribue, d'un autre côté, à accroître le volume absolu d'O^2 fixé. Ces deux phénomènes compensent donc amplement l'abaissement de la tension en O^2 de l'air atmosphérique de ces altitudes.

Quand à la décharge de l'oxygène aux tissus, elle devrait être plus difficile du fait de l'accroissement de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Mais comme, probablement, la décharge doit avoir lieu à des tensions plus basses que d'habitude, donc inférieures à 40 mm. Hg., la libération de l'O^2 se fait dans la zone escarpée de la courbe où l'utilisation croît considérablement.

En effet, comme on peut s'en convaincre par les courbes de dissociation de la figure 16, *B*, en admettant que la décharge a lieu à une tension de 30 mm. Hg., l'utilisation de la courbe haute, entre les limites de 50 à 30 mm. Hg. d'O^2, est de 4,76 cc. d'O^2 % par rapport à 4,86 cc. que pourrait libérer, entre les mêmes limites de tension, la courbe basse, ou de 4,2 cc. d'O^2 % que

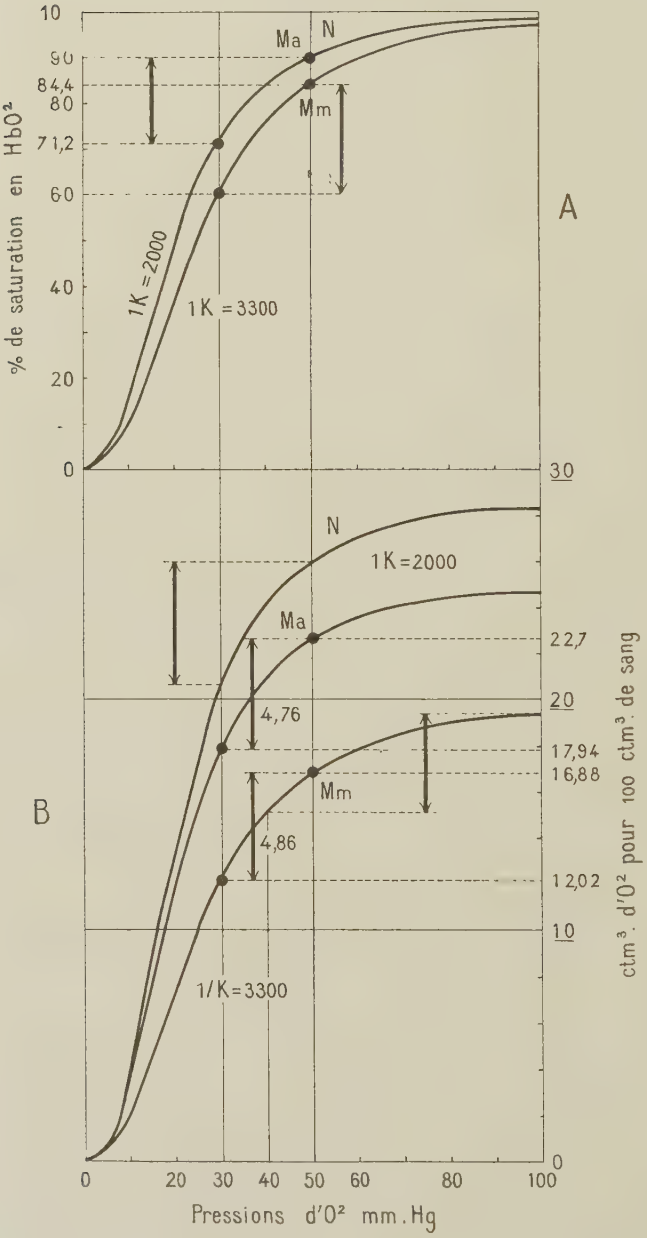

% de saturation en HbO²
10
90
84,4
80
71,2
60
40
20
0
Ma
N
Mm
A
1K = 2000
1K = 3300
30
N
1K=2000
Ma
22,7
20
4,76
17,94
16,88
Mm
4,86
12,02
10
B
1/K=3300
0
0 20 30 40 50 60 80 100
Pressions d'O² mm.Hg
ctm³. d'O² pour 100 ctm³. de sang

Fig. 16.

libère actuellement, au niveau de la mer, la courbe basse entre les limites physiologiques de la tension en O^2 de 100 à 40 mm. Hg.

De ces considérations, il s'ensuit que la courbe haute est mieux adaptée aux échanges respiratoires des altitudes.

Quant à la cause de l'élévation de la courbe, c'est à Cecil Murray que nous en devons l'explication [126].

Elle est due à l'abaissement du CO^2 alvéolaire par augmentation de la ventilation, avec alcalose sanguine, suivie d'une sortie des ions de Cl de l'intérieur des globules vers le plasma sanguin, ce qui produit une alcalose intra-hématique, qui est la cause directe de l'accroissement de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Murray a d'ailleurs, d'une façon fort ingénieuse, pu reproduire expérimentalement ce phénomène en expulsant d'abord à l'air le CO^2 du sang. De cette façon, les ions Cl sortent des hématies et passent dans le plasma. En concentrant ensuite les globules, par enlèvement d'une partie du plasma, jusqu'à une valeur d'hémoglobine égale à celle qu'on trouve habituellement à ces altitudes, et en équilibrant ce sang concentré avec de l'air contenant une tension en CO^2 égale à la tension primitive en ce gaz, les ions de Cl passeront, en sens inverse du plasma, à l'intérieur des globules. Mais comme ceux-ci sont en nombre plus considérable, la concentration intra-globulaire en Cl sera moindre qu'au début, d'où une alcalose relative. En effet, les courbes obtenues avec un sang traité de cette manière sont plus élevées que celles obtenues du sang primitif et sont en tous points comparables à celles qu'on retrouve aux altitudes.

Si enfin, afin de prévoir le sens de la variation de la courbe de dissociation, donc de la valeur 1/K, nous nous rapportions au rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, on pourrait déduire que cette valeur de 1/K devrait diminuer (la courbe s'élever), ce qui est en effet le cas, car le rapport diminue par l'accroissement de la valeur Hb O^2 (polyglobulie), tandis que MB O^2, le métabolisme de base, reste invariable aux altitudes.

Mais l'interprétation fonctionnelle de la variation de la courbe serait toute différente de celle que nous avons donnée plus haut. En effet, la diminution du rapport démontre un besoin relatif diminué en oxygène, et l'élévation de la courbe ne constituerait, dans ce cas, qu'un phénomène frénateur de la libération en O^2, ce qui n'est pas le cas, car tout autres sont les avantages fonctionnels d'une courbe haute. Le rapport n'est donc pas appli-

cable ici, bien qu'il ait prédit le sens de la variation de la courbe, car il ne tient pas compte de l'abaissement de la tension en O^2.

En résumé, la courbe aux altitudes s'élève et est pléionectique, modification qui est d'ordre fonctionnel dû à une alcalose intraglobulaire.

B. — ÉTATS PATHOLOGIQUES

Nous venons de voir que, dans la majorité des états physiologiques, à l'exception des variations de la courbe avec l'âge, il n'existe presque pas de modifications de vraie spécificité de l'hémoglobine. Les variations observées étaient surtout d'ordre fonctionnel, dues aux variations du *p*H sanguin, acidose pendant le travail, alcalose aux altitudes, ce qui paraît d'ailleurs tout naturel pour une accommodation facile et rapide de la courbe de dissociation de ces divers états physiologiques aux besoins du métabolisme.

Au contraire, nous rencontrerons plus souvent, comme nous le verrons par la suite, des variations de vraie spécificité, modifications structurales de l'hémoglobine, dans les divers états pathologiques, excepté dans les états morbides de quelques syndromes généraux tels que la fièvre, ainsi que dans ceux ayant trait à des modifications du *p*H sanguin, alcaloses et acidoses.

1° Syndromes morbides

La fièvre.

On a vu (p. 289) que l'élévation de la température, de même que l'accroissement du CH, modifient la courbe de dissociation en l'abaissant, c'est-à-dire en diminuant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Les travaux de Macela et Seliskar [61] ont établi la relation précise qui existe entre l'élévation de la température et l'abaissement de la courbe. De plus, ils ont pu démontrer que, chez les homéïothermes en général, pour une même élévation de température, l'abaissement de la courbe de dissociation est beaucoup plus considérable que chez les poïkilothermes. Ainsi, le coefficient de température envers l'O^2 de l'hémoglobine de grenouille est 2,5, tandis que celle de l'homme est de 5, ce qui veut dire que cette dernière hémoglobine est deux fois plus sen-

sible aux variations de température que celle de la grenouille. Aussi, une hypersensibilité de l'hémoglobine des poïkilothermes envers la température serait, d'après Barcroft, impropre à leur condition de vie extrêmement variable du point de vue de la température. Par contre, on conçoit très bien que, pour les homéothermes à température constante, l'hypersensibilité de l'hémoglobine envers la température, dans les conditions habituelles, ne peut se manifester, car les variations de la température ambiante restent chez ceux-ci, sans influence sur la température du corps et de leur sang.

Les choses changent dans les états pathologiques accompagnés de fièvre, car cette hypersensibilité produira un abaissement notable de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, ce qui constitue un phénomène compensateur d'assez grande importance.

Si donc, normalement, l'hypersensibilité de l'hémoglobine envers la température ne présente presque pas d'intérêt, certains états pathologiques, par contre, mettent en valeur cette propriété latente en l'utilisant avec beaucoup de profit.

Un pareil état est la fièvre dans lequel le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, exprimant le besoin relatif en O^2 des tissus, augmente par l'augmentation du métabolisme, lequel, comme nous le savons, croît avec la température, dans la proportion de 13 % pour chaque degré centigrade obéissant à la loi de Vant'Hoff sur la vitesse des réactions chimiques.

L'abaissement observé de la courbe de dissociation, permettant une plus grande utilisation en O^2, est donc en parfait accord avec les déductions faites à l'aide de notre rapport. De plus, les états fébriles s'accompagnent d'une polypnée qui produit une légère augmentation de la tension en O^2 alvéolaire, et qui n'est pas sans influence sur la saturation en O^2 d'un sang à courbe basse. Enfin, d'autres phénomènes assez complexes, que nous n'étudierons pas, s'associent encore, tels que les modifications du *p*H, dues à l'élévation de la température; aux modifications du métabolisme intermédiaire, la tachycardie, etc.

Disons encore que la modification de la courbe de dissociation, que nous venons d'observer dans la fièvre, constitue le type d'une variation fonctionnelle de l'hémoglobine.

Les variations du *p*H sanguin.

Dans les états d'alcalose et d'acidose, les modifications de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène obéissent simplement à la loi déjà mentionnée à la page 289, loi de Peter-Barcroft qui relie le CH à la constante 1/K.

L'acidification produit un abaissement de la courbe, tandis qu'une alcalinisation est suivie d'un effet contraire.

Ces modifications de l'affinité ne sont que des manifestations secondaires aux variations du *p*H sanguin, dont nous ne pouvons pas entrevoir jusqu'à présent l'entière utilité; en tout cas, les alcaloses empêchent et les acidoses favorisent surtout la décharge en oxygène.

2° Pathologie spéciale

a) Pigments sanguins anormaux et la courbe de dissociation.

Depuis les publications de Stokvis [127] et de Talma [128] de 1902, nous connaissons en clinique des cyanoses dénommées « cyanoses entérogènes autotoxiques », et dont la cause est due à des pigments anormaux, tels que surtout la méthémoglobine et la sulfhémoglobine contenues à l'intérieur des globules rouges. En ce qui concerne la courbe de dissociation de ces états, assez rares d'ailleurs, les recherches sont encore fort peu nombreuses.

Ainsi, d'après ce qui nous est connu, ce n'est que Barcroft et ses collaborateurs qui ont déterminé la courbe de dissociation de l'oxygène dans deux cas de sulfhémoglobinémie avec cyanose entérogène autotoxique [129]. Les recherches faites ont montré un abaissement manifeste de la courbe de dissociation (voir fig. 17, courbe *S*), donc une élévation de la valeur 1/K.

La valeur α de l'équation de Peter-Barcroft (voir p. 289), qui est la valeur du rapport $\frac{1/K}{CH \times 10^8}$, a été trouvée élevée par rapport à la valeur normale (chez nos cas normaux, $\alpha = 629$), ce qui signifie que, pour une même élévation du $CH \times 10^8$ (concentration des ions d'hydrogène), la valeur 1/K augmente plus que d'habitude (voir fig. 18, courbe *S*), donc que la courbe s'abaisse davantage, que l'hémoglobine de ces états est devenue plus sensible à l'action des ions d'hydrogène. De plus, le pouvoir tampon d'un pareil sang était abaissé.

Quant aux cas de méthémoglobinémie, à l'exception des

courbes de dissociation de l'oxygène obtenues par l'un de nous et de ses collaborateurs [130], nous ne connaissons que le travail de Hitzenberger [131], qui arrive à des résultats presque identiques aux nôtres et que nous résumons de la manière suivante :

Les cas de méthémoglobinémie examinés présentent :

a) Un accroissement de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, donc une élévation de la courbe de dissociation (fig. 17, courbe *M*) avec diminution de la valeur 1/K.

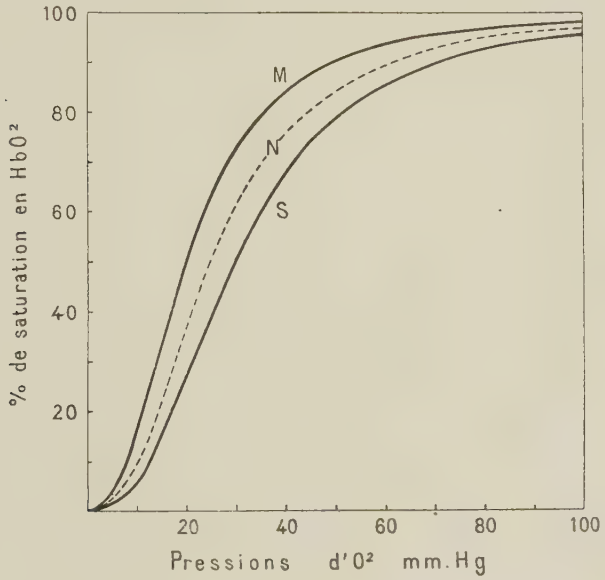


FIG. 17.

b) Une moindre dépendance (diminution de la valeur α) de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (valeur 1/K) de la variation de la concentration des ions d'hydrogène du plasma ($CH \times 10^8$) (fig. 18, courbe *M*).

c) Une élévation de la réserve alcaline avec bon pouvoir tampon du sang.

Ces modifications sont donc contraires à celles décrites par Barcroft et ses collaborateurs dans les deux cas de cyanose par sulfhémoglobinémie (courbes *S*, fig. 17 et 18).

De la variation notable, dans ces cas de la valeur d'α, indice de la dépendance de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O^2 du *p*H plasmatique, ainsi que du maintien constant du *p*H (7,27 *p*H de

notre cas de méthémoglobinémie), nous concluons que les variations des courbes de dissociation, donc de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, sont dues à des modifications intra-globulaires et probablement à des variations de vraie spécificité.

b) **Etats morbides avec variations du rapport** $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$.

1° L'accroissement de ce rapport, exprimant un besoin relatif accru en O^2 des tissus, peut se produire : *a)* soit par diminution de la capacité totale en O^2 (Hb O^2), comme dans les anémies, ou

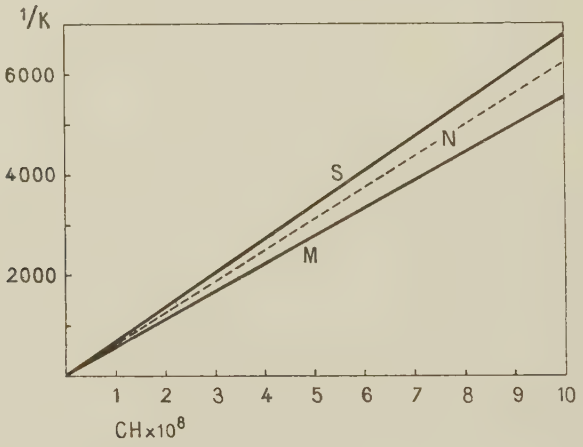


Fig. 18.

bien *b)* par un accroissement du métabolisme (MB O^2), comme chez les hyperthyroïdiens. Du point de vue de ce rapport, nous voyons que les anémiques sont comparables aux hyperthyroïdiens. En effet, chez les premiers, une quantité réduite d'hémoglobine doit pourvoir à un métabolisme quasi normal, tandis que, dans le second cas, une quantité quasi normale d'hémoglobine doit satisfaire un métabolisme souvent fort accru. Il en résulte que le travail spécifique de l'hémoglobine doit être augmenté dans ces deux états pathologiques qui n'ont, en apparence, rien de commun; en d'autres mots que l'unité d'hémoglobine aura, par unité de temps, à charrier plus d'oxygène que chez le normal, ce qui exprime d'ailleurs numériquement l'accroissement du rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$.

2° La diminution du rapport s'observera, par contre : *a)* dans les états de polyglobulie, par augmentation de la capacité totale en O^2 (Hb O^2) ; *b)* ainsi que dans les états à métabolisme diminué (MB O^2), comme dans les états d'hypothyroïdisme.

Ces deux groupes d'affections forment le pendant du premier, en ce qui concerne le travail spécifique de l'hémoglobine qui sera franchement diminué, car, chez les polyglobuliques, une plus grande quantité d'hémoglobine aura à satisfaire un métabolisme à peu près normal, tandis que, dans le second cas, une quantité presque normale d'hémoglobine aura à satisfaire un métabolisme assez diminué.

Nous pouvons résumer cette manière de voir dans le tableau suivant :

Rapport $\frac{MB\,O^2}{Hb\,O^2}$			
Accroissement du rapport.	1° Par diminution de Hb 0^2.....	*Anémies.*
	2° Par augmentation de MB 0^2 ...	*Hyperthyroïdies.*
Diminution du rapport.	1° Par accroissement de Hb 0^2....	*Polyglobulies.*
	2° Par diminution de MB 0^2	*Hypothyroïdies.*

Passons maintenant à l'étude des variations de la courbe de dissociation dans chacun de ces états.

Anémies. — Ces états se caractérisent par une diminution souvent très accentuée du vecteur d'oxygène, l'hémoglobine, et par ce fait même, les facteurs suppléant l'oxygène nécessaire aux tissus doivent certainement subir des modifications d'accommodation d'autant plus accentuées que l'anémie est plus intense.

En effet, considérant notre rapport $\frac{MB\,O^2}{Hb\,O^2}$ par le seul fait de la diminution de l'hémoglobine, donc de la capacité totale en O^2 (Hb O^2) jusqu'à des valeurs cinq fois moindres que chez le normal, la valeur du rapport augmentera dans la même mesure. De plus, l'augmentation maintes fois observée du métabolisme basal des états anémiques contribuera aussi à accroître le rapport de plus haut, car, dans l'anémie pernicieuse, l'augmentation du métabolisme basal peut s'élever à + 30 %, et dans la lymphogranulomatose, à même + 50 % [132]. Nous arrivons ainsi à des valeurs de notre rapport qui peuvent dépasser 2000. Le rapport réel, chez un de nos malades anémiques, fut de $\frac{9700}{4,90} = 1980$. Il en résulte que le besoin relatif en O^2 d'un pareil organisme, ou bien le travail spécifique d'une pareille hémoglobine, sont au delà de cinq

fois ceux de la normale (380 étant la valeur normale du rapport, pp. 302-03). Il est par conséquent tout naturel d'admettre, *a priori*, que, dans de pareils cas, le moyen d'accommodation le plus économique est celui d'accroître l'utilisation, soit par diminution de la tension en O^2 du sang veineux par une décharge plus ample de ce gaz au niveau des tissus, soit surtout par un abaissement de la courbe de dissociation.

Les résultats obtenus par l'un de nous, avec Aubert et Cosmulesco [133], en ce qui concerne la courbe de dissociation dans les divers états anémiques, ont pleinement confirmé ces déductions théoriques, car la courbe de dissociation a été trouvée nettement abaissée et, par conséquent, l'affinité de l'hémoglobine pour l'O^2 a été diminuée.

La valeur extrême de 1/K, trouvée dans un cas de leucémie lymphatique, a été de 10.200, ce qui correspond à une utilisation en O_2, entre les limites tensionnelles de 100 à 40 mm. Hg., de 41,6 % de la capacité totale, au lieu de 21 %, chiffre moyen de nos cas normaux [133].

En d'autres mots, l'organisme pourrait compenser la perte de 50 % de son hémoglobine par le seul fait de l'abaissement de sa courbe de dissociation jusqu'au niveau correspondant à la valeur $1/K = 10.200$, sans devoir recourir à d'autres facteurs compensateurs.

Ces faits sont représentés dans la figure 19. Les courbes inférieures sont les courbes d'un anémique à $1/K = 10.200$, et les courbes supérieures, celles d'un normal à $1/K = 3300$; la figure 19, *A*, représente les courbes relatives réduites à la même capacité totale en O^2, et les courbes de la figure 19, *B*, montrent les volumes absolus en O^2 fixé. On constate que l'utilisation (fig. 19, *B*) dans le cas de l'anémie, courbe basse, à capacité totale de 10 centimètres cubes d'O^2 %, la moitié de celle de la courbe haute du normal, à capacité totale de 20 centimètres cubes d'O^2 %, est de 4,16 cc. d'O^2 %, presque identique à l'utilisation de l'hémoglobine du normal qui est de 4,20 cc. d'O^2 %. Nous voyons donc que la courbe basse et abaissée, avec une capacité totale en O^2 réduite de moitié, a complètement compensé la diminution de l'hémoglobine.

Parmi d'autres auteurs travaillant sur ce même sujet, nous citerons la mise au point de Straub [134], de 1925, ainsi que les travaux d'Odaira [135], d'Endress et Nenhaus [136], de même que celui de Koza [137] qui ont tous obtenu des résultats analogues.

D'après Koza, l'abaissement de la courbe de dissociation paraît surtout marquée dans l'anémie pernicieuse, tandis qu'elle serait

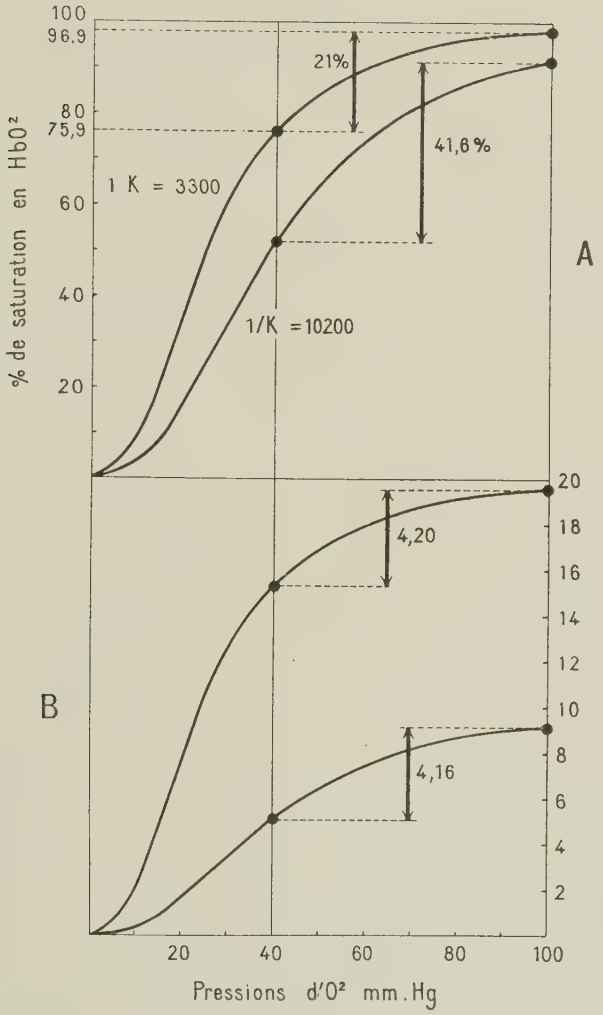


Fig. 19.

moins marquée dans les anémies secondaires, fait que nous pouvons confirmer en partie.

A côté de ces résultats qui, grâce à l'étude de la courbe de dis-

sociation, acquièrent une remarquable précision, d'autres recherches concernant les variations de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène dans les états anémiques, mais exprimées d'une autre façon, ont été faites par Moravitz et Roehmer [138], ainsi que par Lundsgaard [139]. Ceux-ci ont trouvé que la saturation en oxygène du sang veineux des anémiques était moindre que chez le normal. Morawitz parle d'une meilleure utilisation de l'oxygène dans les capillaires; Lundsgaard soutient que, dans les états anémiques, les tissus sont capables de mieux utiliser les réserves en oxygène du sang. Plus tard, les travaux de Means et d'A.-V. Bock [140] ont montré une augmentation du coefficient d'utilisation du sang des anémiques allant jusqu'à 75 %, qu'ils ont déterminé par la différence artério-veineuse en oxygène du sang de l'avant-bras. Toutes les observations concordent donc à démontrer l'augmentation du coefficient d'utilisation en O^2, augmentation qu'on doit attribuer d'une part à l'abaissement certain de la courbe de dissociation, et d'autre part peut-être à la diminution de la tension en O^2 du sang veineux, fait dû à des facteurs d'ordre tissulaire.

Quant à la modification de la courbe de dissociation observée chez les anémiques, elle paraît être due principalement à une modification de vraie spécificité de l'hémoglobine.

En effet, de la formule de Peter-Barcroft $1/K = \alpha CH \times 10^8$, nous pouvons déduire la valeur α que nous avons trouvée, dans nos cas d'anémie, fortement augmentée, allant jusqu'à $\alpha = 2320$, au lieu de $\alpha = 629$, moyenne de nos cas normaux; comme, d'autre part, la concentration en ions d'H du plasma sanguin fut trouvée normale [141], il résulte que l'augmentation d'α ne peut être due qu'à l'accroissement de la valeur de 1/K même; or, comme le *p*H est constant, il s'ensuit que l'accroissement de 1/K doit être dû à des modifications intra-globulaires. Ce fait a été démontré d'ailleurs expérimentalement dans une série d'expériences non publiées, faites par l'un de nous, en collaboration de K. Stromberger, au laboratoire de physiologie de Cambridge. Les recherches furent entreprises sur le sang des lapins normaux et anémiés ultérieurement. Pour éliminer toute cause extérieure qui puisse influencer le milieu intérieur globulaire, on a essayé de maintenir absolument constant le milieu extérieur plasmatique en faisant des suspensions, à concentration constante en hémoglobine, des globules rouges lavés, dans une solution tampon et isotonique à *p*H 7,38, d'un lapin normal et puis du même lapin anémié par des saignées journalières. Avec chacune de ces émul-

sions de globules, dans la solution tampon, on a déterminé une série de points de la courbe de dissociation. Les résultats ont été concluants, car la courbe de dissociation obtenue avec l'émulsion des globules des lapins anémiés a été trouvée abaissée par rapport à celle obtenue avec l'émulsion des globules des lapins normaux. Dans ces expériences, nous apportons une preuve évidente que l'abaissement de la courbe de dissociation n'est due qu'à des modifications intra-globulaires, le milieu extérieur étant toujours le même. Quels sont les facteurs intra-globulaires capables de produire cette modification de la courbe ?

Ce sont : 1° le *p*H intra-globulaire ; 2° la concentration des bases totales ; 3° d'autres corps oxydo-réducteurs ; 4° et, enfin, une variation de vraie spécificité ou structurale de l'hémoglobine. Mais le déplacement divergent des bandes α de l'oxy et de la carboxyhémoglobine, accompagné d'un accroissement de l'intervalle séparant ces deux bandes, dénommé « span », observé au cours de la progression d'une anémie [73], plaide fortement en faveur d'une modification structurale ou de vraie spécificité de l'hémoglobine dans les divers états d'anémie [78]. Cette modification aurait, d'après les travaux classiques, lieu dans la componente globinique de l'hémoglobine.

A part cette modification de la courbe de dissociation des états anémiques, qui constitue, comme nous le verrons encore, le plus important des phénomènes compensateurs dans la suppléance en O^2 des tissus, les autres facteurs jouent plutôt un rôle secondaire par rapport à celui-ci.

Hyperthyroïdies. — A côté des anémies, les états d'hyperthyroïdisme se comportent, au point de vue du travail spécifique de l'hémoglobine, de la même manière, ainsi que tout état morbide s'accompagnant d'une augmentation du métabolisme, comme nous l'avons déjà vu (pp. 311-320). Dans tous ces états, le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$ augmente surtout par l'augmentation du métabolisme basal, et quelquefois par la diminution de la capacité totale en O^2 du sang, due à des légers degrés d'anémies qui accompagnent souvent ces états. Ainsi, chez une de nos plus sévères basedowiennes à métabolisme basal + 98 %, le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O_2} = \frac{1520}{14,4}$ atteint une valeur de 1050 [142]; en d'autres mots, le travail spécifique de l'hémoglobine, dans ce cas, ne serait que 2,7 fois plus grand que chez le normal.

En tout cas, nous sommes loin des chiffres que ce rapport atteint chez les anémiques, car chez ceux-ci la chute de la capacité totale est beaucoup plus considérable que l'augmentation possible du métabolisme des basedowiens. Comme chez les anémiques, l'accroissement du rapport chez les hyperthyroïdiens nous conduit à admettre, *a priori*, que la courbe de dissociation de ces états sera abaissée par rapport à la normale. C'est ce qui fut d'ailleurs démontré par les travaux de Bansi [143] et par ceux de l'un de nous avec Aubert et Cosmulesco [144]. Mais l'abaissement de la courbe ne fut jamais trouvé si accentué que chez les anémiques, fait qui concorde d'ailleurs avec l'augmentation plus modérée du rapport cité plus haut.

Dans quelques rares cas de Basedow récent et aigu, à métabolisme néanmoins assez élevé, la courbe de dissociation fut, par contre, trouvée manifestement élevée à $1/K = 2200$, fait qui, à première vue, paraît en contradiction avec les déductions tirées de l'augmentation de notre rapport. Ce fait est peut-être dû à la participation plus intense des autres facteurs intervenant dans la suppléance en oxygène des tissus tels que surtout le débit cardiaque qui, d'après Zondek [145], augmente souvent avant l'augmentation du métabolisme basal. Dans le cas d'un accroissement trop excessif du débit cardiaque et de la vitesse circulatoire, l'élévation de la courbe de dissociation pourrait constituer un phénomène frénateur, empêchant de cette manière la libération trop abondante de l'oxygène amené par une circulation luxuriante.

Mais, dans la majorité des cas, la valeur de $1/K$ oscille autour de 5000. Dans les cas de Basedow invétérés, la valeur $1/K$ atteint même le chiffre assez élevé de 7000, ce qui est peut-être dû en partie à l'insuffisance du facteur circulatoire qui requiert une augmentation du travail spécifique de l'hémoglobine. Bien que, dans la majorité des cas d'hyperthyroïdisme, la courbe de dissociation fut trouvée abaissée, le coefficient d'utilisation en O^2 fut néanmoins trouvé diminué par rapport au normal, comme le prouvent les recherches de Bansi [143] et de Litarczek, Aubert et Cosmulesco [146], fait qui ne manque pas de paraître paradoxal au premier abord. En effet, on sait que si les pressions alvéolaires et tissulaires restent invariables, 100 et 40 mm. Hg., l'utilisation augmente avec l'abaissement de la courbe. Si donc, chez les hyperthyroïdiens avec des courbes basses de dissociation, le coefficient d'utilisation fut par contre trouvé diminué, il s'ensuit implicitement que cette diminution doit être due à des

modifications soit de la tension alvéolaire en O^2, soit de celle tissulaire ou bien à la vitesse circulatoire qui empêche le sang de se mettre en équilibre avec ces tensions. En effet, Bansi [143] trouve, chez une série d'hyperthyroïdiens, une haute saturation veineuse, ce qui équivaut certainement à une tension en O^2 du sang veineux plus élevée que celle du normal, tandis que les recherches de l'un de nous, avec Aubert et Cosmulesco [146], ont montré surtout une diminution de la tension en O^2 du sang artériel. Donc, d'une manière ou d'une autre, la différence artério-veineuse en O^2 doit être diminuée, ainsi que le coefficient d'utilisation, fait qu'on doit attribuer à l'exagération, chez les basedowiens, de la vitesse circulatoire par augmentation du débit cardiaque [147]. Si, chez les anémiques, c'est surtout par l'abaissement de la courbe de dissociation que l'organisme compense le besoin en O^2, chez les hyperthyroïdiens, ce moyen d'accommodation n'est que d'ordre secondaire; aussi, la courbe ne s'abaisse que d'une façon modérée, l'accélération de la circulation étant le facteur primordial d'adaptation aux nécessités en O^2 des tissus.

A quoi doit-on attribuer la modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène chez les basedowiens ? Est-ce une modification fonctionnelle ou bien de vraie spécificité ?

Comme les recherches de l'un de nous, en collaboration de Aubert et Cosmulesco [148], n'ont pas montré des modifications du *p*H plasmatique, et la valeur $\alpha = \frac{1/K}{CH \times 10^8}$ a été trouvée augmentée jusqu'à 1477 par rapport à 629, chiffre de la moyenne de nos normaux; comme, d'autre part, les travaux de Glass et Jersy [149] ont démontré la variation du point isoélectrique de l'hémoglobine des basedowiens, nous sommes en droit de conclure à une modification structurale de l'hémoglobine, donc à une variation de vraie spécificité.

Les polyglobulies. — Dans ce groupe rentre, du point de vue étiologique et pathogénique, des états fort différents ; citons, parmi ceux-ci, les polyglobulies physiologiques du nouveau-né, du travail et des altitudes, ainsi que les polyglobulies pathologiques rencontrées dans les affections congénitales ou acquises du cœur; enfin, les polyglobulies des érythrémies du type Vaquez et Gaisböck, etc. Le trait commun de tous ces états est l'augmentation du vecteur d'oxygène, l'hémoglobine. Par ce fait, le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$ devrait diminuer, vu l'augmentation de la capacité

totale en O^2 (Hb O^2). Mais bien souvent, dans les érythrémies, le métabolisme basal (MB O^2) subit pareillement une augmentation pouvant s'élever à + 42 % [150], ce qui empêche, dans une certaine mesure, la diminution du rapport. Mais comme, en général, l'augmentation de la quantité d'hémoglobine est supérieure à celle du métabolisme, le rapport cité plus haut sera néanmoins diminué par rapport au normal. Ceci devrait faire prévoir une élévation de la courbe de dissociation avec diminution du coefficient d'utilisation entre les limites habituelles de la tension alvéolaire et tissulaire. Parmi les divers états à polyglobulie, nous avons déjà étudié, au chapitre des variations physiologiques, la courbe de dissociation du nouveau-né, pendant le travail et aux altitudes. En ce qui concerne l'étude de la courbe de dissociation des polyglobulies pathologiques, les travaux sont assez peu nombreux. Citons, parmi ceux-ci, le travail de l'un de nous, en collaboration d'Aubert et Cosmulesco [151], fait avec le sang d'un cas de maladie de Vaquez chez lequel la valeur 1/K fut trouvée très légèrement abaissée, 1/K = 3146, par rapport à la valeur normale 1/K = 3300, possédant, par conséquent, une courbe de dissociation légèrement élevée.

Rappelons que, dans ce cas particulier, notre rapport $\frac{\text{MB } O^2}{\text{Hb } O^2}$ $= \frac{9740}{32{,}37} = 301$ ne fut, comme on vient de le voir, que légèrement abaissé par rapport au normal (380), fait qu'on doit attribuer à l'accroissement du métabolisme de base de + 38 %. La légère élévation de la courbe de dissociation est donc, dans ce cas, en concordance avec la diminution réduite du rapport cité plus haut. Mentionnons encore le travail de Bansi et Grosscurth [152] qui ont pareillement trouvé, dans les cas de polycytémies qu'ils ont étudiés, des courbes de dissociation élevées. Mais dans un cas de polyglobulie symptomatique, due à une maladie congénitale du cœur, Hitzenberger et Tuchfeld [153] ont trouvé, par contre, une courbe de dissociation abaissée par rapport au normal, donc méionectique. Dans ce cas, qui diffère par sa courbe de dissociation des autres polyglobulies étudiées, il existe un vice de mécanisme circulatoire qui produit un mélange de sang artériel et veineux conduisant à une forte cyanose. De cette manière, une grande quantité d'hémoglobine est soustraite au processus normal d'oxygénation dans les poumons. Il en résulte que le cas de Hitzenberger, bien que polyglobulique morphologiquement, se comporte du point de vue fonctionnel comme un anémique et

recourt, comme ce dernier, à un abaissement de la courbe avec augmentation du coefficient d'utilisation pour compenser le vice de la circulation du vecteur d'oxygène.

Quant au coefficient d'utilisation d'une courbe élevée, celui-ci devrait être diminué par rapport au normal (fig. 19, *A*); mais comme la capacité totale des polyglobuliques est augmentée, la diminution du coefficient d'utilisation pourrait être compensée au point que l'utilisation absolue devienne identique à celle d'un normal (fig. 16, *B*). Les travaux de Means et Bock [140], de 1920, ont en effet montré une diminution du coefficient d'utilisation du sang de l'avant-bras des polyglobuliques. L'élévation de la courbe de dissociation chez les polyglobuliques, avec diminution du coefficient d'utilisation, constitue donc un phénomène de frénation de la libération de l'oxygène aux tissus.

La modification de l'affinité de l'hémoglobine envers l'oxygène, exprimée par la diminution de 1/K, avec élévation de la courbe, paraît être une modification de vraie spécificité, car la diminution d'α, 531 au lieu de 629, chiffre normal, ne peut être due qu'à des variations de 1/K même, la réaction du plasma n'ayant subi aucune modification dans le sens d'une alcalose. Par conséquent, la variation qualitative de l'hémoglobine avec abaissement de la courbe doit être attribuée à des modifications intra-globulaires de vraie spécificité.

Les hypothyroïdies. — Le raisonnement fait pour les cas de polyglobulie peut être utilisé d'une manière analogue chez les hypothyroïdiens. En effet, la valeur du rapport $\frac{MB\,O^2}{Hb\,O^2}$ sera diminuée par rapport au normal, comme chez les polyglobuliques, mais surtout par la diminution du numérateur MB O^2, car l'abaissement du métabolisme basal des hypothyroïdiens est un fait absolument constant, atteignant des valeurs de — 40 %, tandis que la diminution de la capacité totale Hb O^2, produite par l'anémie observée dans ces états, n'est jamais assez intense pour modifier le rapport en sens inverse, dans le sens d'une augmentation. Comme dans les cas précédents, l'abaissement du rapport démontre un travail spécifique diminué de l'hémoglobine ou un besoin relatif en O^2 des tissus abaissés ; il s'ensuit que, fort probablement, l'organisme devra recourir pareillement à des moyens frénateurs dans la libération de l'oxygène, tels que l'élévation de la courbe de dissociation avec diminution du coefficient d'utilisation.

Aussi les recherches de Bansi [154], ainsi que celles de l'un de nous avec Aubert et Cosmulesco [155], confirment cette manière de voir. Ainsi, dans le cas étudié d'insuffisance thyréo-ovarienne, le rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$ a été $\frac{4590}{14,35} = 320$, donc légèrement diminué par rapport au normal, surtout à cause de l'abaissement du métabolisme basal de — 34 %. Cet abaissement a été trouvé être en parfait accord avec l'élévation modérée de la courbe de dissociation à valeur $1/K = 3000$, au lieu de 3300 chez le normal. Comme, dans ce cas, on a trouvé un parallélisme assez étroit entre la valeur $1/K$ et le *p*H, le coefficient α restant égal à sa valeur normale, nous devons conclure que, dans ce cas particulier, la modification qualitative de l'hémoglobine ne fut que d'ordre fonctionnel.

*
**

Dans les cas pathologiques étudiés jusqu'à présent, nous avons décrit les modifications de la courbe de dissociation en relation avec le rapport maintes fois cité dans lequel variait, d'une part le métabolisme de base ou la demande en oxygène, d'autre part la quantité du vecteur ou l'offre en O^2. Mais comme nous l'avons vu antérieurement (pp. 303-04), l'offre en oxygène n'est pas exclusivement en fonction de la quantité du vecteur, mais dépend primordialement de la surface fonctionnelle pulmonaire, donc de la capacité vitale. A ce sujet, nous avons même proposé le rapport $\frac{\text{Métab. basal}}{\text{Capacité vitale}}$, dont les variations, dans un sens ou dans un autre, seraient à même d'indiquer une modification dans le besoin relatif en O^2 de l'organisme qui s'accompagnera de la mise en jeu des facteurs suppléant l'oxygène nécessaire, parmi lesquels l'adaptation de la courbe de dissociation nous intéresse spécialement. Ainsi, un accroissement de ce dernier rapport indiquant une augmentation du besoin relatif en O^2 de l'organisme, réalisé par une augmentation du métabolisme ou par une diminution de la capacité vitale, nous fera songer à la possibilité d'une accommodation conduisant à un abaissement de la courbe de dissociation, avec augmentation du coefficient d'utilisation.

Enfin, la diminution du rapport pourrait s'effectuer d'une manière inverse que nous passerons sous silence par manque d'intérêt pratique.

c) Affections pulmonaires.

Ce sont ces états morbides qui sont surtout intéressants d'être envisagés de ce point de vue, car ce qui les caractérise, c'est justement la diminution passagère ou permanente de la capacité vitale pulmonaire. Par ce fait, le rapport cité plus haut augmente et il serait logique, d'après les considérations faites, de s'attendre à trouver dans ces affections un abaissement de la courbe de dissociation.

A ce sujet, il est intéressant à souligner la prédilection et la précocité des recherches concernant la courbe de dissociation, surtout dans les affections pulmonaires qui ont été faites bien avant l'étude de ce même point de vue des maladies sanguines, telles que spécialement les anémies.

Les dates de plus bas, concernant les variations de la courbe de dissociation dans les affections pulmonaires, ont été recueillies dans l'admirable travail de Meakins et Davies [156], qui réunit un nombre considérable de travaux à ce sujet.

1° Affections aiguës. — Parmi les maladies pulmonaires aiguës, avec diminution passagère de la capacité vitale, notons la broncho-pneumonie, la pneumonie, la pleurésie, etc.

La broncho-pneumonie. — Les recherches sur une série de cas de broncho-pneumonie, cités d'après Meakins et Davies [157], ont montré que les courbes de dissociation de l'oxyhémoglobine se trouvent toutes entre les limites normales, obéissant aux variations de la tension en CO^2 de l'air alvéolaire. Dans un cas de broncho-pneumonie, les courbes de dissociation de l'oxyhémoglobine ont été obtenues, l'une à 35 mm. Hg. de CO^2, correspondant à la tension alvéolaire en ce gaz pendant la maladie, qui fut donc trouvée abaissée par rapport à la normale, et l'autre à 40 mm. Hg. de CO^2, tension normale alvéolaire. Ces deux courbes se trouvent entre les courbes normales de Barcroft et de Douglas. La courbe à 35 mm. Hg. de CO^2 est la plus élevée, et celle à 40 mm. Hg., la plus basse (voir fig. 20, d'après Meakins et Davies) [157].

De plus, les auteurs concluent que, s'il se produit une modification quelconque de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine pendant la broncho-pneumonie, c'est surtout dans le sens d'une élévation de la courbe.

Mais comme les auteurs de ce travail l'avouent eux-mêmes, ils n'ont nullement tenu compte du facteur température qui n'est certainement pas sans influence, vu surtout la sensibilité

de l'hémoglobine humaine aux élévations de température qui atteignent, dans cette affection, bien souvent des chiffres surpassant 39° C.

L'éventuelle élévation de la courbe serait un phénomène compensateur d'un autre ordre que l'abaissement possible de la courbe à laquelle nous nous serions attendus, d'après la variation du rapport cité plus haut, et qui s'accompagnerait d'un accroissement de l'utilisation.

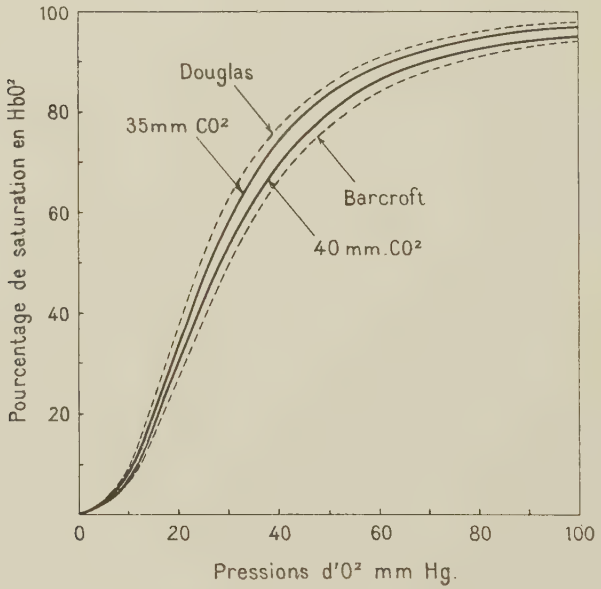


Fig. 20.

Disons en passant qu'on doit d'ailleurs réellement compter avec un abaissement de la courbe, vu l'augmentation assez importante de la température. Par contre, l'élévation possible de la courbe permettrait une meilleure saturation en oxyhémoglobine du sang artériel, déjà assez peu oxygéné.

Comme phénomène compensateur, cette élévation serait analogue à celle qui se produit aux altitudes. Le manque d'artérialisation suffisante serait dû au mélange dans le cœur gauche du sang complètement oxygéné, venant des alvéoles intactes, avec une quantité de sang veineux pur qui, en passant par les alvéoles à exsudat broncho-pneumonique, a été empêché de s'artérialiser

à ce niveau. Comme on le voit, les dates concernant la courbe de dissociation pendant la période fébrile de la broncho-pneumonie manquent encore de précision.

En tout cas, les modifications observées ne paraissent être qu'assez réduites et d'ordre fonctionnel par modification du *p*H et de la température plasmatique. Enfin, l'organisme peut compenser, dans une certaine mesure, la diminution de la surface fonctionnelle pulmonaire de cette affection par l'augmentation de la ventilation par minute, phénomène qui abaisse aussi la tension alvéolaire en CO^2.

Cet accroissement de la ventilation dispense de plus l'organisme d'utiliser la modification de la courbe de dissociation; ce fait serait en accord avec l'existence des courbes de dissociation normales que Meakins et Davies ont trouvées pendant cet état morbide.

La pneumonie. — Un autre état analogue, au point de vue des lésions pulmonaires, est constitué par la pneumonie franche lobaire.

Dans leur remarquable travail, Meakins et Davies rapportent que les courbes de dissociation, dans 9 cas de pneumonie, ont été toutes trouvées entre les limites normales [158]. Ils ont de plus construit la courbe moyenne de ces cas, qui ne diffère nullement de la courbe de dissociation d'un normal. Il est néanmoins à remarquer que cette dernière courbe fut obtenue à 37° C. et à 35 mm. Hg. de CO^2. Comme dans la broncho-pneumonie, nous ne connaissons pas encore la courbe réelle pendant l'état fébrile, car, dans la détermination des courbes, les auteurs n'ont pas tenu compte de tous les facteurs modificateurs de celle-ci. Ainsi, nous constatons que des deux facteurs antagonistes : 1° l'abaissement de la tension du CO^2 alvéolaire, et 2° l'élévation de la température, on n'a tenu compte, dans une certaine mesure, que du premier facteur en négligeant complètement le second. Aussi se pourrait-il fort bien que l'élévation de la courbe, due à la diminution de la tension du CO^2 alvéolaire par hyperventilation, soit compensée par l'abaissement de la courbe dû à l'accroissement de la température. En tout cas, nous ne connaissons pas exactement la résultante de ces deux forces antagonistes. Si nous considérons, d'autre part, la courbe moyenne de Meakins et Davies obtenue à 35 mm. Hg. de CO^2 et à 37° C., qui est superposable à une courbe normale, il résulte qu'en tenant compte de l'accroissement de température de 37°-39° C., la courbe deviendra méionectique, s'abaissera. Cet abaissement possible et probable

constituerait un phénomène compensateur d'une certaine importance par augmentation surtout de l'utilisation.

En tout cas, de même que dans la broncho-pneumonie, toute modification de la courbe, dans un sens ou dans un autre, n'est due qu'aux variations du *p*H et de la température du plasma sanguin.

En ce qui concerne les autres affections aiguës pulmonaires avec diminution passagère de la capacité vitale, telles que les pleurésies exsudatives, le pneumothorax spontané ou artificiel, nous ne possédons guère de dates à ce sujet.

2° Affections chroniques. — Quand aux maladies pulmonaires chroniques avec limitation permanente de la capacité vitale, nous ne possédons des dates que sur l'emphysème et la tuberculose.

L'emphysème pulmonaire. — Les recherches de Meakins et Davies [159] ont montré :

1° Que la courbe de dissociation d'un emphysémateux, obtenue à 40 mm. Hg. de CO^2, est nettement déplacée vers la gauche (pléionectique), c'est-à-dire est élevée. Cette élévation est au delà de la limite supérieure des courbes normales.

2° Si, d'autre part, ils déterminent la courbe à 60 mm. Hg. de CO^2, qui correspond à la tension alvéolaire en ce gaz de l'emphysémateux, la courbe descend dans la zone des courbes normales obtenues à 40 mm. Hg. de CO^2.

3° Enfin, si on détermine la courbe d'un sang normal à 60 mm. Hg. de CO^2, celle-ci est nettement abaissée par rapport à la courbe de l'emphysémateux obtenue à la même tension en CO^2.

La courbe d'un emphysémateux est donc certainement élevée par rapport à celle du normal pour la même tension en CO^2 (fig. 21, d'après Meakins et Davies).

De plus, dans l'emphysème avec l'accroissement de la tension du CO^2 alvéolaire au delà de 60 mm. Hg., il se produit une augmentation parallèle de la réserve alcaline, des bicarbonates, ce qui a pour effet le maintien du *p*H dans les limites normales (7,34). Enfin, les chlorures du sang total, aussi bien du plasma que des globules, ont été trouvés diminués [159]. Si donc le *p*H plasmatique est constant, il résulte que la diminution des chlorures intra-globulaires produira une alcalose du milieu interne des hématies, à laquelle nous pourrions attribuer l'élévation de

la courbe de dissociation en dépit de l'accroissement de la tension du CO^2 alvéolaire.

En tout cas, l'élévation relative de la courbe de dissociation est contraire aux prévisions déduites de notre dernier rapport, ce qui paraît indiquer que l'abaissement de la courbe auquel nous nous serions attendus ne constitue peut-être pas, dans le cas de l'emphysème, l'adaptation la plus heureuse.

En effet, vu la diminution de la capacité vitale des emphysémateux, l'abaissement de la courbe avec l'augmentation du coeffi-

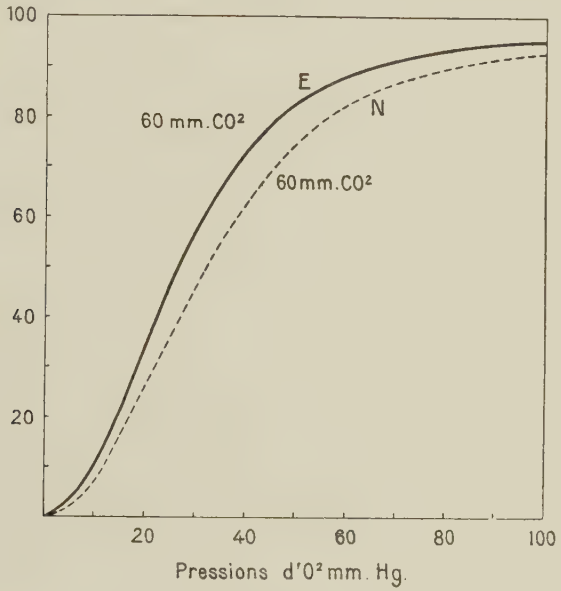


FIG. 21.

cient d'utilisation constitueraient un phénomène compensateur de la libération de l'oxygène. Mais comme, dans cette affection, la tension alvéolaire en CO^2 augmente fortement jusqu'au delà de 60 mm. Hg., il en résulte une diminution équivalente de la tension de l'oxygène alvéolaire qui s'abaisse jusqu'en deçà de 75 mm. Hg. de O^2.

Un emphysémateux se comportera donc, au point de vue de sa tension en O^2 alvéolaire, comme un normal qui se trouve à de grandes altitudes et qui, comme nous l'avons vu à la page 317, tirera, de l'élévation de la courbe de dissociation, le maximum de profit en élevant la saturation en O^2 du sang artériel. De cette

manière, il compensera l'effet défavorable de l'abaissement de la tension en O^2 alvéolaire.

Par analogie, nous pouvons déduire que tout état pulmonaire, qui s'associe d'une élévation assez appréciable de la tension en CO^2 alvéolaire, aura fort probablement une courbe de dissociation élevée. Tels seront les états qui s'accompagnent d'une gêne dans la mécanique respiratoire, comme l'emphysème, les pachypleurites adhésives, les sténoses bronchiales, ou bien les états avec épuisement du centre respiratoire, avec diminution du volume de l'air respiratoire, comme dans l'état terminal d'une pneumonie ou broncho-pneumonie avec respiration superficielle.

Tuberculose pulmonaire. — A ce sujet, nous ne possédons que les dates isolées d'un seul cas de tuberculose pulmonaire à forme scléreuse étudié par l'un de nous avec Aubert et Cosmulesco (cas non publié). Celui-ci possédait une capacité totale en O^2 et un métabolisme de base normal. Le rapport $\frac{\text{MB } O^2}{\text{Hb } O_2} = \frac{708^0}{19{,}77} = 358$, devait à son tour être normal, démontrant que le besoin relatif en O^2, de ce point de vue, ne fut pas modifié.

Mais l'abaissement réel de la courbe de dissociation à 40 mm. Hg. de CO_2, observé dans ce cas de tuberculose avec $1/K = 5450$, constitue un phénomène compensateur qui ne cadre pas avec le rapport normal cité plus haut. Par contre, cet abaissement de la courbe avec augmentation de l'utilisation est en parfait accord avec l'accroissement de notre second rapport, qui tient surtout compte de la capacité vitale appréciablement abaissée dans la sclérose pulmonaire. Quant à la cause de l'abaissement de la courbe de dissociation, elle paraît siéger à l'intérieur du globule, car, bien que le *p*H soit légèrement abaissé, 7,28, cette acidification ne marche pas de pair avec l'accroissement de 1/K, comme nous le démontre l'augmentation de la valeur $\alpha = \frac{1/K}{CH \times 10^8} = 1045$, qui est de beaucoup supérieure à la valeur normale de $\alpha = 629$. Il est donc possible qu'on soit, dans ce cas, en présence d'une modification de vraie spécificité de l'hémoglobine; en tout cas, nous signalons tous ces faits, mais l'observation d'un seul cas ne permet aucune généralisation. Rappelons néanmoins que, dans ce cas particulier, la courbe a été appréciablement abaissée et, comme nous venons de le voir, probablement tout état, qui s'associe d'une diminution de l'O^2 alvéolaire, s'accompagne plutôt d'une courbe élevée; la conclusion logique qui s'en déduit est que la tension en O^2 de l'air alvéolaire aurait dû

être normale, ainsi que celle du CO^2 alvéolaire. Ceci conduit de plus à admettre que la mécanique respiratoire n'a pas pu suffire.

En résumé, deux espèces de courbes ont été observées au cours des diverses pneumopathies : 1° les unes élevées, qu'on retrouve surtout dans les cas avec élévation de la tension du CO^2 alvéolaire; 2° les autres abaissées, retrouvées probablement surtout dans les affections chroniques avec diminution de la capacité vitale et avec des tensions plus ou moins normales du CO^2 alvéolaire.

d) Cardiopathies.

En dehors de la quantité d'hémoglobine, de la surface fonctionnelle pulmonaire, donc de la capacité vitale, l'offre en oxygène est encore réalisée par le débit cardiaque, donc par la circulation du vecteur de O^2. A ce point de vue, nous avons proposé (voir p. 304) un troisième rapport entre la demande et l'offre en O^2, à savoir le rapport $\frac{\text{MB } O^2}{\text{Débit cardiaque}}$, qui n'est autre que l'utilisation en O^2 et qui pourrait servir à classer les cardiopathies et à prévoir en même temps le sens de la modification de la courbe de dissociation. A ce propos, l'un de nous, en collaboration avec Aubert et Cosmulesco [160], a déterminé chez plusieurs cardiaques compensés et en insuffisance la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Les résultats ont été les suivants :

Vices cardiaques congénitaux compensés. — Dans deux pareils cas, à capacité totale et *p*H normal, la valeur 1/K était au delà de 6000, équivalant des courbes fortement abaissées, ce qui conduit implicitement à l'augmentation du coefficient d'utilisation entre les limites habituelles de la tension en O^2 alvéolaire et tissulaire.

De plus, la valeur de α était au delà de 1100, démontrant que l'élévation de 1/K était indépendante du *p*H sanguin, ce qui, comme nous le savons, plaide en faveur d'une variation intraglobulaire de l'hémoglobine, peut-être de vraie spécificité. Nous remarquerons encore que Hitzenberger et Tuchfeld [153] ont pareillement trouvé, dans leur cas de maladie congénitale du cœur, déjà mentionnée à la page 332, une courbe de dissociation abaissée.

Lésions mitrales décompensées. — Dans deux cas de cette espèce, l'augmentation de 1/K, moindre que dans les cas précédents, était néanmoins encore au delà de 4000, ce qui correspond

à des courbes légèrement abaissées; le *p*H était normal et la valeur de α dépassait 800, ce qui conduit à admettre pareillement une modification intra-globulaire de l'hémoglobine.

Dans ces cas d'asystolie, on pourrait appliquer les indications, concernant la courbe de dissociation, déduites de la variation du dernier rapport $\frac{\text{MB } O^2}{\text{Débit cardiaque}}$.

En effet, le débit cardiaque diminue, d'après certains auteurs, souvent dans l'asystolie; par ce fait, le rapport cité plus haut devra augmenter, indiquant un accroissement du besoin relatif en O^2, ou bien une augmentation du travail spécifique de l'hémoglobine. De cette façon, l'abaissement de la courbe de dissociation, réellement observé, avec l'augmentation du coefficient d'utilisation, constitue un phénomène d'accommodation de grande utilité.

De plus, l'utilisation augmente encore davantage par l'abaissement, en deça du noraml, de la tension veineuse en O^2 due au contact prolongé du sang avec les tissus, par la déhiscence et le ralentissement ou stagnation de la circulation périphérique (voir fig. 12, courbe *c*, décharge par stagnation) [161].

Asystolies pulmonaires. — Enfin, dans deux autres pareils cas, la courbe de dissociation a été trouvée par contre élevée, la valeur 1/K inférieure à 2600, le *p*H plasmatique fut élevé à 7,38 et α était égal et inférieur à 640, donc normal, ce qui indique que l'élévation de la courbe de dissociation de ces cas d'asystolie pulmonaire n'était due qu'à l'alcalose sanguine. Dans ces cas, nous trouvons, de plus, une élévation de la tension alvéolaire en CO^2 (le chiffre trouvé, 60 mm. Hg, était certainement inférieur à la réalité), ce qui doit s'associer avec un abaissement de la tension en O^2 alvéolaire. Or, nous avons vu que, dans de pareils cas, comme chez les emphysémateux, une courbe élevée est plus avantageuse, au point de vue de la saturation en O^2 du sang artériel, qu'une courbe basse.

Nous confirmons une fois de plus le fait important qu'à la tension barométrique normale, l'accroissement de la tension du CO^2 alvéolaire s'associe avec une élévation de la courbe. *D'une façon plus générale, nous pouvons dire que l'abaissement de la tension en O^2 alvéolaire soit par augmentation du CO^2, soit par l'abaissement de la pression barométrique elle-même, s'accompagne d'une élévation de la courbe de dissociation.*

Pour compenser la diminution implicite de l'utilisation d'une

courbe élevée entre les limites habituelles de la tension en O^2, un problème se pose, à savoir si, vu la tension abaissée de l'oxygène alvéolaire, l'organisme ne pourrait pas utiliser la partie escarpée de la courbe haute correspondant aux basses tensions en O^2, car dans cette région, comme nous l'avons vu page 287 (fig. 10), une pareille courbe présente une utilisation supérieure à celle d'une courbe basse. Les conditions de charge et de décharge en O^2 d'une courbe élevée sont en tous points analogues à celles décrites lors de l'adaptation de l'hémoglobine aux altitudes (voir p. 317, fig. 16).

CONSIDÉRATIONS FINALES

Jetons, à la fin de cet exposé, un regard d'ensemble sur les diverses modifications de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, donc de la courbe de dissociation, des multiples états cités au cours de cet ouvrage, modifications que nous avons dénommées variations qualitatives de l'hémoglobine.

En résumé, il paraît exister deux possibilités de production de cette variation qualitative de l'hémoglobine.

L'une a été dénommée par nous « fonctionnelle », probablement sans modifications structurales *appréciables* de l'hémoglobine, et dues surtout aux modifications du *p*H plasmatique et de la température. Ces modifications se rencontrent surtout dans les divers états physiologiques, tels que le travail, la grossesse, l'adaptation aux altitudes, etc.

L'autre modification qualitative consiste dans une modification de « vraie spécificité », due probablement à une variation structurale de la molécule d'hémoglobine elle-même, ou bien à une modification du mélange des diverses hémoglobines et qu'on rencontre surtout dans les divers états pathologiques. C'est dans la pathologie du sang que nous rencontrons les variations les plus prégnantes de cette modification de vraie spécificité de l'hémoglobine. Mentionnons encore, qu'il existe, dans la série animale, des modifications analogues de l'affinité de l'hémoglobine envers l'oxygène, dues à des variations de vraie spécificité de celle-ci.

C'est ainsi que les oiseaux de nos plaines, qui possèdent un métabolisme accru, ont une courbe de dissociation abaissée, comme celles des hyperthyroïdiens avec lesquels ils sont comparables du point de vue de l'accroissement des oxydations tissu-

laires. Cette courbe basse favorise l'augmentation de l'utilisation en O^2, nécessaire à satisfaire les besoins accrus en oxygène des oiseaux.

Au contraire, les poissons vivant dans les grandes profondeurs des mers ont des courbes de dissociation hautes, dont ils utilisent surtout la partie abrupte de la courbe correspondant aux basses tensions en O^2 de ces profondeurs. Partout, l'hémoglobine varie donc qualitativement en s'adaptant à chaque espèce et à chaque condition de vie, aussi bien chez les diverses espèces animales que chez l'homme dans les plus divers états physiologiques et pathologiques.

Il paraît donc que, parmi les divers mécanismes suppléant aux nécessités en oxygène des tissus, les modifications qualitatives de l'hémoglobine constituent le moyen le plus fréquemment usité par l'organisme.

Afin de mettre en évidence ceci pour la physio-pathologie humaine, nous avons essayé de relier, pour chacun de nos cas, les variations qualitatives de l'hémoglobine exprimées par la constante 1/K aux variations correspondantes du rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, indice du besoin relatif en O^2 des tissus ou du travail spécifique de l'hémoglobine.

A ce propos, nous avons représenté graphiquement, dans un système de coordonnées rectangulaires (fig. 22), chacun de nos cas par un point déterminé par la valeur de 1/K, placé sur l'axe des yy', et par celle du rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, placé sur l'axe des xx'.

La figure 22 nous montre que la grande majorité de nos cas se rangent dans une zone située autour d'une droite qui ne représente que la relation moyenne reliant 1/K au rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, et cette relation paraît être linéaire. Ceci veut dire que, pour ces cas, un accroissement du rapport $\frac{MB\ O^2}{Hb\ O^2}$, donc du travail spécifique de l'hémoglobine, s'accompagnera d'un certain accroissement parallèle de la valeur 1/K, équivalant à un accroissement de l'utilisation entre les limites habituelles de la tension en O^2. En d'autres mots, avec l'augmentation du besoin relatif en O^2 de l'organisme, les variations qualitatives de l'hémoglobine sont de telle nature qu'elles facilitent la libération de l'oxygène aux tissus.

Pour la majorité des cas, il existe donc un certain parallélisme

entre les deux variables conduisant à une relation presque linéaire. Cette relation linéaire, ou ce parallélisme entre le rapport $\frac{MB\,O^2}{Hb\,O^2}$ et la valeur 1/K, est surtout évidente pour les cas d'anémies [162], ce qui veut dire que les anémiques paraissent utiliser surtout les variations qualitatives de l'hémoglobine pour compenser la perte de cette substance.

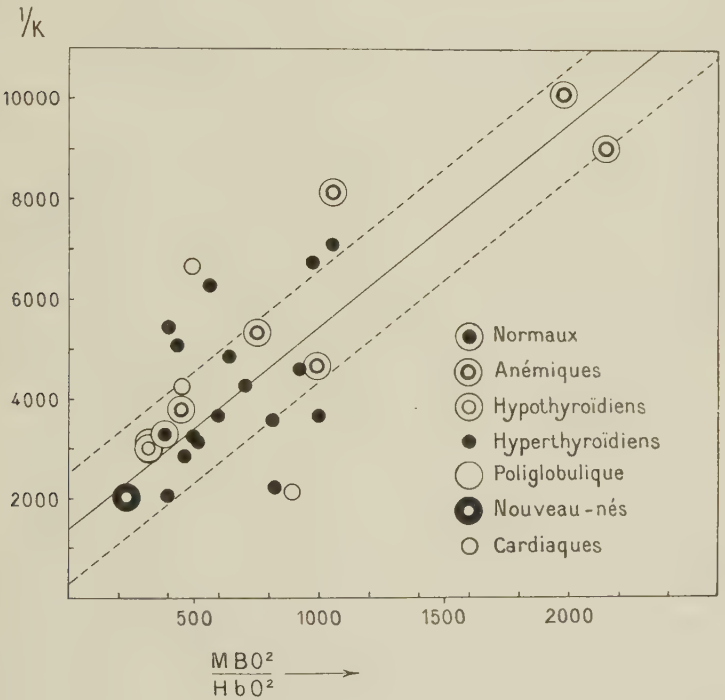


Fig. 22.

De plus, nous observons un nombre réduit de cas qui se trouvent hors de cette zone moyenne linéaire. Les uns sont situés au-dessus de cette zone; les autres sont situés, par contre, en-dessous de celle-ci. Ce dont ces derniers cas qui, pour un même accroissement du rapport, ont réagi avec une moindre augmentation de 1/K que la majorité de ceux situés dans la zone moyenne. Ceci veut dire que ces cas n'ont pas utilisé, dans la même mesure que les autres, les avantages qu'on tire d'un

abaissement de la courbe; ils ont probablement eu recours à d'autres moyens d'accommodation que le simple abaissement de la courbe de dissociation pour satisfaire le besoin de O^2 accru.

La majorité de ces cas sont des hyperthyroïdiens. En effet, chez ceux-ci, l'accroissement du besoin relatif en oxygène, dû à l'accroissement du métabolisme, est surtout compensé par l'augmentation du débit cardiaque et non pas par des modifications qualitatives de l'hémoglobine. Aussi, nos cas d'hyperthyroïdisme ne se rangent que partiellement sur la droite ou dans la zone qui comprend la majorité des cas étudiés; quelques hyperthyroïdiens se trouvent en dehors de cette zone, ainsi que dans la région située en-dessous de celle-ci. Mais comme la majorité de nos cas normaux, nouveau-nés, anémiques, polyglobuliques, hypothyroïdiens et même hyperthyroïdiens, etc., se rangent dans cette zone d'aspect linéaire, on peut en déduire que l'organisme recourt à la modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène presque chaque fois que le besoin en O^2 des tissus varie; en tout cas c'est, d'après ce graphique, le moyen d'adaptation le plus régulièrement usité, ce qui ne peut être sans une certaine importance. Car si l'organisme, dans ces divers essais d'accommodation, recourt le plus souvent à ce dernier moyen, c'est parce qu'il présente fort probablement un *avantage* manifeste sur tous les autres.

Nous énonçons ainsi, contre notre gré, une idée finaliste, car bien que nous nous imposons d'interpréter les divers phénomènes d'accommodation, en dehors d'un but final comme le résultat des interactions physico-chimiques des divers corps, le problème de cette accommodation suggère néanmoins, comme le problème général des divers instincts, des spéculations d'aspect finaliste. En effet, l'accommodation due à la modification de la courbe de dissociation constitue le moyen d'adaptation le plus aisé et le moins coûteux au point de vue énergétique, car cette modification de l'hémoglobine peut se produire simplement par une modification du *p*H ou bien par un minimum de travail interne chimique nécessaire à produire la modification structurale de celle-ci. En tout cas, ce travail intérieur chimique est négligeable en comparaison de l'énorme dépense énergétique d'une accommodation circulatoire par l'augmentation du débit cardiaque des hyperthyroïdiens. Chez ceux-ci, c'est le travail du cœur qui doit compenser, d'une part, l'augmentation du métabolisme, et d'autre part, l'apport accru en O^2, équivalant énergétique de la contraction accrue du myocarde.

Si donc l'accommodation par modification qualitative de l'hémoglobine rentre dans le cadre des réactions (ou des instincts) utiles pour l'organisme, nous ne pouvons en dire autant de l'accommodation du type circulatoire des basedowiens.

Tout n'est donc pas pour le mieux; il existe tout aussi bien, mais en nombre beaucoup moindre, des modes de réaction qui produisent des effets qui peuvent même être funestes à la vie. L'esprit finaliste les interprétera comme des tâtonnements maladroits, comme de vraies erreurs de la nature qui seront probablement rejetées et remplacées par des réactions plus utiles, à la suite de longs et répétés essais durant des milliers d'années.

Ainsi, pour en revenir une dernière fois, disons que le type d'accommodation circulatoire, réalisé pathologiquement chez les basedowiens, constitue le moyen le moins pratique, le plus coûteux, avec le plus grand gaspillage de forces. Cette accommodation est d'un type vicieux et même dangereux pour la vie, comme le montre d'ailleurs l'évolution fatale par épuisement prématuré du cœur de ces malades.

De plus, comme transformateur d'énergie, le basedowien est un moteur raté.

Au contraire, l'adaptation par modification qualitative de l'hémoglobine, par modification de la courbe de dissociation, bien que la moins étudiée et en moindre estime, constitue néanmoins le moyen le plus souvent usité dans la nature. Cette dernière adaptation aux besoins en oxygène s'accomplit en même temps avec un minimum d'effort conduisant à un rendement maximal.

D'ailleurs, l'organisme humain, comme la nature dans toutes ses manifestations, réagit le plus souvent de la manière la plus parcimonieuse, respectant ce principe général du minimum d'effort.

Ainsi le fleuve, après sa course effrénée dans la montagne, ralentit dans la plaine son cours par de nombreux méandres; il tend, de cette façon, à diminuer sa vitesse, son travail, pouvant mieux se débarrasser et déposer les charges qu'il charriait.

L'animal et l'homme, par ce qu'on nomme instinct, éviteront la fatigue d'une ascension directe de la montagne, en la montant, par contre, en nombreux zigzags pour s'épargner le travail excessif et la fatigue d'une telle tentative.

L'instinct nous montre donc la voie la plus facile.

On observe partout les mêmes lois, chez l'homme comme entité

biologique, aussi bien que dans le microcosmos cellulaire et intra-hématique.

Ainsi, les modifications de l'hémoglobine que nous venons d'exposer ne sont que l'expression d'une accommodation fort subtile et idéale, à laquelle la nature aboutit en vue de réaliser ce minimum d'effort avec maximum de rendement, et ceci ne se produit que grâce aux variations qualitatives de l'hémoglobine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barcroft (J.) : *The respiratory function of the blood*, 1928, vol. II, 4.
2. Hueffner : *Arch. f. Physiologie*, 1907, 209.
3. Adair : *Proceed. Roy. Soc.*, 1925, A. CVIII, 627; 1925, A. CIX, 292.
4. Svedberg : *Colloid chemistry*, 1928, Monograph. 16, 163-164.
5. Laporta : *Arch. di Scien. biol.*, 1931, t. 16, 198.
6. Willstätter : *Ber. Chem. Gesell.*, 1922, t. 55, 3604.
7. Fischer (H.) : *Naturwissensch.*, 1930, H. 47/48/49, 1026.
8. Anson et Mirsky : *Journ. of Physiol.*, 1925, t. 60, 50.
9. Barcroft (J.) : *Journ. of. Chem. Society*, 1926, p. 1148.
10. Phyde (J.) : *Recent adv. in Biochemistry*, 1926, p. 269.
11. Schulz (cité d'après) : *Handbuch d. norm. u. path. Physiol.*, 1928, t. VI/1, 79.
12. Reichert et Brown : *The crystallography of Haemoglobin*, 1909.
13. Barcroft : *Respir. Funct. of blood*, 1928, vol. II, p. 38.
14. Amantea : *Arch. di Fisiol.*, 1923, t. 21/5, 411.
15. Perrier et Janelli : *Arch. di Fisiol.*, 1931, t. 29, 289.
16. Nicoletti : *Arch. di Antrop. criminale*, 1930, t. 50, 386.
17. Barcroft (cité d'après) : *Ibid.*, 1928, vol. II, p. 40.
18. Id. (cité d'après) : *Physiol. Reviews*, 1924, IV, 347.
19. Barcroft, Anson, Mirsky et Oinuma : *Proceed. Roy. Soc.*, B. 1925, XCVII, 61.
20. Barcroft (cité d'après) : *Ibid.*, 1928, vol. II, p. 43.
21. Parsons (T.-R. et W.) : *Journ. of Physiol.*, 1920, t. 53, Proc. S. C.; *Journ. of Physiol.*, 1922, t. 56, 1.
22. Van Slyke, Hastings, Heidelberger et Neil : *Journ. of Biol. chem.*, 1924, t. 61, 317; 1924, t. 60, 89.
23. Michaelis et Takahashi : *Bioch. Zeit.*, 1911, t. 29, 439.
24. Campbell et Poulton : *Journ. of Physiol.*, 1920, t. 54, 152.
25. Glass (J.) : *Zeit. f. klin. Med.*, 1931, t. 116, 490.
26. Michaelis et Davidsohn : *Bioch. Zeit.*, 1912, t. 41, 102.
27. Kopacewski : *Protoplasma*, 1931, t. 13, 405.
28. Geiger : *Proceed. Roy. Soc. London*, 1931, t. 107, 368.
29. Straub et Gollwitzer-Meyer : *Bioch. Zeit.*, 1923, t. 134, 606.
30. Hill (A.-V.) : *Journ. of Physiol.*, 1910, XL, Proceed. IV.
31. Adair : *Proceed of Roy. Soc. of London*, 1925, t. 108, 627.
32. Douglas, Haldane et Haldane : *Journ. of Physiol.*, 1912, t. 44, 278.
33. Hasselbalch : *Bioch. Zeit.*, 1917, t. LXXVIII, 112.
34. Wastl et Leiner : *Pflüger's Archiv*, 1931, t. 227, 367, 421, 460.
35. Dill et Edwards : *Journ. of Biol. chem.*, 1931, t. 90, 515.
36. Walter Scott : *Biological Bull.*, 1931, t. 61, 211.
37. Southworth et Redfield : *Journ. of gen. Physiol.*, 1926, t. 9, 387.
38. Hall, Gray et Lipanski : *Journ. of Biol. chem.*, 1926, t. 67, 549.

39. Wastl (H.) : *Bioch. Zeit.*, 1928, t. 197, 363.
40. Krogh et Leitch : *Journ. of Physiol.*, 1918-1919, t. 52, 288.
41. Redfeld et Florkin : *Biolog. Bull.*, 1931, t. 61, 185.
42. Krüger (W.) et Bischoff : *Zeit. f. wiss. Biol.* (abt. C : *Zeit. f. Vergleich Physiol.*), 1925, 2, 254.
43. Haurowitz : *Hoppe Seyler's Zeitschrift*, 1930, t. 186, p. 141.
44. Id. (cité d'après) : *Handb. d. norm. u. path. Physiol.*, 1928, t. VI/1, p. 84.
45. Hectoen, Schulhoff, Ishikawa et Sakurabayashi (cité d'après) : *Handb. d. norm. u. path. Physiol.*, 1928, t. VI/1, p. 89.
46. Tadokoro, Tetsutara, Makotoade et Yoshimura : *Journ. of Biochem.*, 1931, t. 14, 145.
47. Barcroft : *The respiratory funct. of the blood*, 1928, t. II, p. 42.
48. Id. (cité d'après) : *Ibid.*, 1928, t. II, pp. 96-97.
49. Forbes et Roughton : *Journ. of Physiol.*, 1931, 71, 229.
50. Barcroft (cité d'après) : *Resp. funct. of the blood*, 1928, t. II, pp. 124-125.
51. Id. (cité d'après) : *Ibid.*, 1914, p. 224.
52. Dresel : *Klinische Wochenschrift*, 1929, I, 294.
53. Forssmann : *Klin. Wochenschrift*, 1929, II, 2085.
54. Plesch : *Hemodynamische Studien*, Berlin, 1909.
55. Douglas, Christansen et Haldane : *Journ. of Physiol.*, 1914, 48, 244.
56. *Tabulæ biologicæ*, 1926, vol. III, p. 481.
57. Anson et Mirsky : *Journ. Physiol.*, 1925, LX, 63.
58. Barcroft et Roberts : *Journ. Physiol.*, 1909, XXXIX, 143.
59. Barcroft : « The significance of hemoglobin. » (*Physiol. Review*, 1924, t. IV, 329.)
60. Hartridge et Roughton : *Proceed. Roy. Soc. A.*, 1923, t. V, 104, 395.
61. Macela et Seliskar : *Journ. of Physiol.*, 1925, 60, 428.
62. Barcroft : *Respir. funct. of the blood*, 1928, t. II, p. 107.
63. Adolph et Ferry : *Journ. of Biol. chem.* 1921, t. 47, 547.
64. Hill (A.-V.) : *Journ. of Physiol.*, 1922, 61, 157.
65. Litarczek et Comanesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 106, 976.
66. Litarczek, Aubert, Cosmulesco et Nestoresco : *C. R. Soc. Biol.*, 1930. t. 106, 110.
67. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, 1190.
68. Id. : *Ibid.*, 1931, t. 108, 343.
69. Litarczek, Aubert, Cosmulesco et Comanesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1931. t. 108, 348.
70. Id. : *Ibid.*, 1931, t. 109, 779.
71. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 109, 781.
72. Litarczek, Dinischiotu et Nestoresco : *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. III, 198.
73. Litarczek et Dinischiotu : *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, 1011.
74. Id. : *Ibid.*, 1933, t. 112, 1014.
75. Id. : *Ibid.*, 1933, t. 113, 1252.
76. Litarczek, Dinischiotu et Litarczek (Stella) : *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, 1255.
77. Litarczek et Dinischiotu : *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, 285.
78. Id. : *Ibid.*, 1933, t. 114, 287.
79. Barcroft : *Naturwissenschaften*, 1925, 13, 325.
80. Id. : *Lessons from high altitude*, 1925, appendix IV, p. 199.
81. Litarczek, Aubert, Cosmulesco et Nestoresco : *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 106, 108.
82. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 102, 159.
83. Marinesco : *Académie des Sciences*, 25, IV, 1900.
84. Id. : *Verhandlungen des I. Intern. Kongress f. Sexual-forschung*, 1927. pp. 117-177.
85. Carrel : *Journal of experim. Med.*, 1921, 34, 509.
86. Carrel et Baker : *Journ. of exper. Med.*, 1927, 45, 305.
87. Picado : *Ann. Instit. Pasteur*, 1930, XLIV, n° 5.

88. Haurowitz : *Hoppe Seyler Zeitschrift*, 1929, t. 183, 78.
89. Litarczek, Sloboziano, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 104, 710.
90. Talbot (cité d'après du Bois) : *Basal metabolism in health and desease*, 1924, p. 121.
91. Haurowitz : *Forschritte d. Biochemie*, 1932, p. 97.
92. Magnus Lévy : *Zeit. f. Geburshilfe u. Gynek.*, 1904, t. 52, 116-124.
93. Zunz : *Arch. f. Gynaek.*, 1910, t. 90, 452.
94. Baer : *Amer. Journ. of Obstetr. a. Gynec.*, 1921, II, 249.
95. Root (H. et H.) : *Arch. f. inn. Med.*, 1932, 32, 414.
96. Boothby et Sandiford : *Physiol. Reviews*, 1924, t. V, 69.
97. Klaften : *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, t. LXIV, p. 1.
98. Du Bois : *Metabol. in Health a. Desease*, 1925, pp. 247-296.
99. Terroine et Zunz : *Le métabolisme de base*, 1925, pp. 108-110.
100. Haselbalch : *Bioch. Zeit.*, 1917, 78, 138.
101. Haselbalch et Gammeltoft : *Bioch. Zeit.*, 1915, 68, 224.
102. Tesauro : *Boll. di Soc. Biol. sper.*, 1926, 90, 63.
103. Scaglione : *Rev. ital. di Gynek.*, 1926, 5, II, 168.
104. Lévy Solal, Dalsace et Grillet : *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 96, 675.
105. Labbé et Monzzafer : *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 95, 24.
106. Bock : *Arch. f. Gynaek*, 1928, 131, 468.
107. Schmidt : *Zeit. f. Gynaeck*, 1928, 52, 346.
108. Trumper : *Amer. Journ. obstetr.*, 1930, 20, 209.
109. Rubner : in *Hdb. der norm. u. path. Physiol.*, t. 5, p. 152.
110. Malwitz et Rautmann : *Muskelarbeit u. Energieverbrauch*, 1930, p. 18.
111. Ackermann et Lebrecht : *Zeit. Klin. Med.*, 1928, 107.
112. Herxheimer : in *Hdb. der norm. u. path. Physiol.*, t. XV/1, p. 719.
113. Barcroft : *The respiratory funct. of blood*, 1914, p. 236.
114. Id. : *Journ. of Physiol.*, 1913, 45, 45.
115. Eppinger, Kisch et Schwarz : *Das versagen des Kreislaufs*, Berlin, 1927.
116. Barcroft : *The respir. funct. of the blood*, 1914, app. III, p. 316.
117. Fredericia : *Bioch. Zeit.*, 1918, 85, 308.
118. Krogh et Lindhard : *Skand. Arch. Physiol.*, 1912, 27, 100.
119. Lindhard : *Pflugers Arch.*, 1915, 161, 233.
120. Barcroft : *Lessons from high altitude*, 1925, p. 59.
121. Meakins et Davies : *Respiratory funct. in desease*, 1925, p. 176.
122. Barcroft : *Lessons f. high altitude*, vol. I, 1925, p. 94.
123. Meakins et Davies : *Respir. funct. in desease*, 1925, p. 174.
124. Barcroft : *Less f. high altitude*, 1925, p. 101.
125. Id. : *Ibid.*, 1925, p. 141.
126. Id. : *Ibid.*, 1925, p. 99.
127. Stokvis : *Ned. Tijdsch. v. d. Geneesk*, 1902, 2, 678.
128. Talma : *Ned. Tijdsch. v. d. Geneesk*, 1902, 2, 721.
129. Barcroft, Dryeere, Meakins, Parsons et Parsons : *Quart. Journ. of Med.*, 1926, t. 19, 257.
130. Litarczek, Aubert, Cosmulesco, Comanesco et Litarczek (Stella) : *Le Sang*, 1930, t. IV, 188.
131. Hitzenberger : *Wiener Arch. f. klin. Med.*, 1932, t. 23, 85.
132. Du Bois : *Basal metabol. in Health a. disease*, 1924, pp. 302-303.
133. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 101, 220-222.
134. Straub : *Erg. d. inn. Med.*, 1925, 129.
135. Odaïra : *The Tohoku Journ. of exp. Med.*, 1923, IV, 243.
136. Endress et Neuhaus (cité d'après) : *Berichte d. Gesamte Physiol.*, 1926, 34, 839.
137. Koza : *Bratislav. lék. Listz.*, 1929, 9, 826.
138. Morawitz et Röhmer : *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1908, 99, 529.
139. Lundsgaard : *Journ. exper. Med.*, 1919, XXX, 147.
140. Means : *Dyspnea Mon.*, 1924, p. 72.

141. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 101, 222.
142. Id. : *Ibid.*, 1929, t. 102, 159.
143. Bansi : *Zeit. klinische Mediz.*, 1929, 110/6, 633.
144. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 102, 1110.
145. Zondek et Bansi : *Klinische Wochenschrift.*, 1929, 37, 1697.
146. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 112, 84.
147. Bergmann (V.) : *Funktinelle Pathol.*, 1932, p. 223.
148. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 102, 157.
149. Glass et Jerzy : *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1931, t. 116/3-4, 478.
150. Du Bois : *Metabolism in health a. disease*, p. 304.
151. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 103, 1038.
152. Bansi et Grosskurth : *Zeit. f. klin. Medizin*, 1930, t. 113/5-6, p. 560.
153. Hitzenberger et Tuchfeld : *Zeitschr. f. klin. Medizin*, 1930, t. 113/5-6, 576.
154. Bansi : *Deutsche med. Woch.*, 1929, n° 9.
155. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, 1118.
156. Meakins et Davies : *Respiratory funct. in disease*, p. 194.
157. Id. : *Ibid.*, p. 204.
158. Id. : *Ibid.*, p. 218.
159. Id. : *Ibid.*, p. 242.
160. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 105, 907.
161. Means : *Dyspnœa Monographes*, 1924, pp. 13, 67.
162. Litarczek, Aubert et Cosmulesco : *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 102, 1111.

Le Gérant : J. Caroujat. NIORT. — IMP. TH. MARTIN